

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Valère MENDELSON

Né le 5 janvier 1909, à Bucarest (Roumanie)
Externe des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
LEUCÉMIES A MONOCYTES

Président : MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Valère MENDELSON

Né le 5 janvier 1909, à Bucarest (Roumanie)
Externe des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

LEUCÉMIES A MONOCYTES

Président : MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Combien il est petit ce témoignage d'affection en face de la vie de sacrifice qu'elle s'est imposée pour me faire mener à leur fin mes études et combien je serais heureux — à côté d'elle — de pouvoir lui faire sentir que je l'adore.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

En témoignage de mon attachement.

A MA FAMILLE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Modeste hommage de ma grande admiration et de ma très respectueuse affection.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BOULIN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse.

Hommage de ma gratitude et de mes sentiments très respectueux.

Je tiens à remercier ici mon ami

LE DOCTEUR G. BALMUS

Pour l'amabilité avec laquelle il m'a aidé dans la réalisation de ce travail.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages (1928-1929).

MM. LES PROFESSEURS HARTMANN, SERGENT, LEMIERRE

Externat (1929-1934).

1929-1930. M. LE DOCTEUR PISSAVY (*in memoriam*).

1930-1931. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT

1931-1932. M. LE DOCTEUR GANDY

1933. M. LE DOCTEUR CATHALA

1933-1934. M. LE PROFESSEUR LABBÉ

AU MEILLEUR DES AMIS

H. VAISMAN

Chirurgien-dentiste

Je le remercie ici de l'amitié qu'il a pour moi.

A TOUS MES AMIS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
LEUCÉMIES A MONOCYTES

I

INTRODUCTION

L'étude des états leucémiques a été toujours en rapport étroit avec les progrès des techniques hématologiques. De la meilleure connaissance des différentes variétés de leucocytes résulta un discernement plus parfait des cas de leucémie et c'est ainsi qu'on prouva qu'aux 3 variétés de leucocytes « lymphocytes, myélocytes et monocytes » correspondaient respectivement à l'état pathologique, 3 variétés de leucémies « lymphoïde, myéloïde et monocytique ».

C'est à Bennet et Virchow que revient le mérite d'avoir à quelques semaines d'intervalle, en 1845, signalé le syndrome leucémique, le premier indiquant que la mort survient dans ces cas par accumulation de matières purulentes dans le sang, le second reconnaissant que cette matière purulente était constituée par des leucocytes et proposant, pour affirmer ce caractère, le nom de « Leukäemia » dont Leudet, plus tard, fit celui de « Leucémie ».

La première publication de Virchow date de 1847 et c'est seulement dans les années suivantes qu'il établit une division décrivant :

Une forme liénale : caractérisée par l'hypertrophie constante de la rate et fréquente du foie, s'accompagnant d'une augmentation considérable du nombre des globules blancs proprement dits ou leucocytes.

Une forme lymphatique, caractérisée par l'hypertrophie des ganglions, des glandes et de l'intestin, sans altération du foie ni de la rate et s'accompagnant d'une augmentation, non pas de leucocytes proprement dits, mais d'éléments analogues à ceux du parenchyme des glandes lymphatiques.

C'était, en somme, une division basée essentiellement sur les manifestations cliniques de l'affection, car les progrès hématologiques n'étaient pas encore assez avancés pour permettre une division ayant comme éléments de base le caractère morphologique des cellules sanguines.

C'est Erlich, en 1891, qui par sa méthode de coloration des leucocytes avec les colorants à l'aniline, mit en évidence leurs granulations spécifiques, donna une classification de ces cellules en : granulocytes et agranulocytes suivant qu'elles contenaient ou non des granulations, et apporta ainsi une nouvelle lumière à la question des leucémies, en permettant de décrire à chaque type une formule hématologique caractéristique.

A la leucémie lymphatique correspondait la forme lymphogène.

Ala leucémieliénale correspondait la forme myélogène.

Mais on avait remarqué qu'à côté de ces formes de leucémies à évolution habituellement chronique, on rencontrait en clinique des formes dont l'évolution était beaucoup plus rapide, quelques semaines. Ebstein réunit en 1889 ces cas sous le nom de « leucémies aiguës » et Fraenkel en 1895 précise leur caractère en donnant la formule hématologique, dans laquelle il décrit comme caractéristique une cellule particulière « la cellule primordiale ou indifférenciée ».

Vers la fin du ^{xix}^e siècle un nouveau mouvement se dessine, les schémas hématologiques apparaissant incomplets.

A. Erlich et son école, qui soutenaient le dualisme morphologique et philogénique — cellules granulocytes et agranulocytes dérivant, les premières, du tissu myéloïde, les secondes du tissu lymphoïde — s'opposaient les unicistes avec Hayem, Dominici, Ranvier, Mallassez, soutenant que les globules blancs dérivait d'une souche unique.

Mais on décrivait en plus, une série de cellules mononucléaires, qui ne pouvaient trouver leur place dans aucun des deux systèmes précédents et que les partisans des deux doctrines se disputaient tour à tour. Ces cellules différemment intitulées suivant ceux qui les décrivaient : « Formes de transition d'Erlich, cellules dites de Turck, de Rieder, polyblastes de Maximov, lymphoïdocytes de Pappenheim, etc... », restaient la pierre d'achoppement des divergences embryogéniques et histologiques.

Les choses en étaient là, lorsque Michaelis et Wolf en 1902 introduisent en hématologie la méthode de coloration indiquée par Romanowsky, méthode qui ne tarda point à porter ses fruits car grâce à elle on découvrit la présence d'un mononucléaire, à granulations spéciales « les granulations azurophiles ». On conclua à l'existence d'une nouvelle lignée de cellules constituée par les grands mononucléaires granuleux que de nombreux auteurs appelaient encore « monocytes », et on lui rattacha les cellules restées primitivement en marge de toute classification.

La théorie trialiste naquit.

Banti et Patella émettent l'hypothèse que ces cellules dérivent des cellules endothéliales, mais c'est surtout en France, Rieux et en Allemagne, Schilling-Torgau qui soutiennent l'autonomie du grand mononucléaire et des formes de transition, défendant le trialisme leucocytaire. Rieux pense que ces cellules doivent se manifester du point de vue clinique d'une façon particulière. Schilling en donne la preuve éclatante, publiant avec Reschand, en 1913, le premier cas de « leucémie pure à monocytes ».

A côté des arguments cliniques et morphologiques qu'on invoquait pour soutenir le trialisme, manquait l'argument philogénique. Il fallait prouver l'origine embryologique, autonome, du monocyte.

Sur ces entrefaites intervint une donnée nouvelle, d'importance fondamentale. Ce fut la découverte du système « réticulo-endothélial » par Aschoff et Landau, 1910, qui englobent dans un même système les cel-

lules vasculaires et réticulo-ganglionnaires. Ce système réticulo-endothélial, ainsi présenté, relie les tissus au milieu sanguin. Ses éléments ont pour point commun, leur similitude fonctionnelle; l'aptitude de subir, à l'exception de toutes les autres cellules de l'organisme, l'imprégnation par les colorants vitaux.

A la même époque un auteur japonais Kiyono, reconnaît qu'aux cellules précédentes il y avait lieu d'ajouter certaines cellules, leucocytes tissulaires, qu'il dénomme histiocytes, et, d'autre part, il voit que ces histiocytes sont les mêmes cellules que les monocytes du sang. Il conclut que les monocytes ont leur origine dans le système réticulo-endothélial, ce que confirment ultérieurement les travaux de Schittenhelm, Mme Sabin, Mori et Sakai, Merklen et Wolf en France.

L'argument embryologique encore nécessaire à Schilling pour affirmer l'autonomie du troisième système leucocytaire, et comme corollaire la réalité d'une leucémie à monocytes, existait.

On pouvait affirmer l'autonomie de cette leucémie spéciale car elle se manifestait :

- a) *cliniquement* : par un syndrome morbide comparable à celui des autres leucémies.
- b) *hématologiquement* : par l'augmentation globale et relative d'un leucocyte à caractères morphologiques particuliers, le grand mononucléaire ou monocyte.
- c) *anatomiquement* ; par l'hyperplasie diffuse du tissu hématopoïétique réticulo-endothélial, chargé de la production des monocytes.

A la lumière de ces nouvelles données, d'autres observations, de plus en plus nombreuses, de « leucémies à monocytes » furent publiées surtout en Allemagne, Italie et France où Merklen et Wolf deviennent les défenseurs absolus du trialisme leucocytaire, lui consacrant de très importants travaux.

Récemment, 1933, dans *Le Nouveau Traité de Médecine*, Ch. Laubry, R. Giroux et G. Marchal donnent « droit de cité » dans le volume consacré à l'étude des maladies du sang et des organes hématopoiétiques à la « leucémie à monocytes ».

Ayant eu l'occasion, pendant notre externat dans le service de clinique médicale de notre Maître M. le Professeur M. Labbé, d'observer et de suivre un cas typique de leucémie à monocytes, nous croyons intéressant d'en faire un exposé surtout clinique, aussi complet qu'il nous sera possible. Nous nous sommes aidé — en les résumant — d'une partie des observations antérieures recueillies dans la littérature médicale.

* * *

Nous tenons à remercier ici M. le Professeur M. Labbé de nous avoir fait le grand honneur de présider ce travail, et son collaborateur M. le Professeur agrégé R. Boulin qui nous a donné l'idée de cette thèse et aidé de ses précieux conseils.

II

DÉFINITION

La leucémie, en général, est un syndrome morbide dû à une hyperplasie durable des organes qui président à la formation des globules blancs : elle se caractérise en clinique par une augmentation globale ou relative de certains leucocytes ou bien, par l'existence dans le sang circulant de formes globulaires qu'on n'y trouve pas à l'état normal.

Le syndrome morbide qu'on intitule « leucémie à monocytes » rentre parfaitement dans le cadre de cette définition générale.

Il est dû à l'hyperplasie durable du tissu hématopoïétique réticulo-endothélial et se caractérise en clinique par l'augmentation globale et relative d'un leucocyte « le grand mononucléaire, appelé aussi monocyte », ou quelquefois, par l'existence dans le sang circulant d'une forme globulaire, qu'on n'y trouve pas à l'état normal « le monoblaste », qui est la forme jeune, non mûre, du grand mononucléaire.

III

ÉTUDE SÉMÉIOLOGIQUE

Les « leucémies à monocytes » se présentent sous des aspects cliniques extrêmement variés, même dissemblables. Mais dans la multitude des signes qui s'associent pour créer ses aspects tellement polymorphes, il en existe un certain nombre, qui, par leur fréquence d'une part, leur intensité, caractères et même manière dont ils se groupent, d'autre part, permettent de poser le diagnostic clinique de « leucémie » et même dans certains cas de préjuger sur la nature de cette leucémie.

Mais — nous nous empressons de le dire — plus encore que dans toutes les autres leucémies on n'a pas le droit d'en affirmer le diagnostic et encore moins la nature avant d'avoir fait l'examen fondamental qui est l'examen hématologique.

Plusieurs manifestations apparaissent sur le premier plan dans la séméiologie des leucémies monocytiques. Ce sont :

- a) les manifestations témoignant de l'atteinte des organes hémapoiétiques.
- b) un syndrome hémorragique.
- c) des signes bucco-pharyngés.

- d) des symptômes généraux et d'une façon moins fréquente
- e) l'atteinte des autres organes.

Nous allons étudier successivement ces différents syndromes et nous verrons ensuite comment, eux ou leurs éléments, se groupent et évoluent, pour donner à la maladie ses différents aspects cliniques.

a) Les manifestations témoignant de l'atteinte
des organes hématopoïétiques.

1^o *Rate.* — Le tableau clinique est donné par la présence d'une grosse rate. Le volume atteint par l'organe est bien variable.

Souvent elle est normale au début de l'affection et ce n'est qu'après plusieurs jours ou semaines d'évolution qu'elle s'hypertrophie. Parfois même on ne relève pas son augmentation de volume par les examens cliniques et on est surpris de la trouver à l'autopsie hypertrophiée.

Quelquefois l'attention est attirée soit parce que le malade se plaint d'une sensation de tension, de tiraillement ou simplement de gêne dans l'hypocondre gauche, parfois même de véritables douleurs périodiques à ce niveau, soit parce que, à l'examen on est frappé par l'aspect de l'abdomen augmenté de volume, ou de la paroi thoracique évasée à sa partie inférieure et gauche, mais le plus souvent c'est une découverte d'examen.

Dans quelques cas, elle n'est décelable qu'à la percussion, qui donne dans la zone splénique une matité nette, étendue sur plus de 4 travers de doigt. Plus souvent elle dépasse les fausses côtes et on sent son bord à un ou plusieurs travers de doigt au-dessous ; c'est certainement le cas qui a été rencontré avec le plus de fréquence par les observateurs. Mais elle peut être beaucoup plus volumineuse et notamment dans le cas que nous avons eu l'occasion d'examiner, elle remplissait la moitié gauche de l'abdomen, atteignant en avant la ligne médiane, affleurant en bas la crête iliaque, et se perdant en arrière sur la paroi abdominale postérieure. Le fait essentiel c'est que presque toujours on la trouve augmentée, au moins dans les derniers jours de la maladie.

On sent à la palpation : soit son bord inférieur régulier, assez dur, soit, si elle est volumineuse, sa surface qui est lisse, régulière, et le bord antérieur avec ses échancrures caractéristiques. Nous avons vu qu'elle peut être douloureuse spontanément, elle l'est aussi, assez souvent à la palpation, témoignant d'un certain degré de péri-splénite.

Elle ne s'accompagne pas de circulation collatérale ni d'ascite, ou si on trouve ces manifestations, c'est tout à fait exceptionnellement. Son augmentation de volume suit le plus souvent l'évolution de l'affection. Elle rétrocede habituellement sous l'influence des irradiations par les rayons X, mais cette rétrocession, bien que parfois de longue durée, n'est jamais définitive.

2° *Les ganglions.* — Sont souvent augmentés de volume et l'association : grosse rate et hypertrophies ganglionnaires est un des meilleurs signes cliniques de la maladie.

L'apparition de l'adénite précède en règle générale la splénomégalie et même dans certains cas, les hypertrophies ganglionnaires existent seules, sans qu'à aucun moment de l'évolution on puisse déceler cliniquement l'augmentation de volume de la rate.

Toutes les chaînes ganglionnaires peuvent être prises, mais les ganglions sous-maxillaires, et plus particulièrement leur groupe angulo-maxillaire, le sont le plus souvent, et surtout en premier lieu. Ce n'est que secondairement que sont prises les autres aires ganglionnaires, donnant des adénopathies cervicales, occipitales, axillaires et inguinales. A la radiographie on peut juger de l'existence d'adénopathies péri-trachéo-bronchiques qui n'apparaissent pas très importantes; enfin, les autopsies montrent qu'assez souvent il y a une augmentation des ganglions mésentériques :

Mais si par ordre de fréquence, le début par une adénopathie sous-maxillaire est le plus habituel, la règle n'est pas absolue et nous publions plusieurs observations où les premiers groupes ganglionnaires atteints étaient occipitaux, axillaires ou inguinaux. De même il n'y a aucune loi dans la manière dont se fait leur généralisation.

Leur volume est variable et de façon habituelle ce sont de petites adénopathies, constituées par des ganglions ayant la grosseur d'un haricot, d'une prune

et pouvant aller jusqu'à celle d'un gros œuf. Mais on ne rencontre pas les hypertrophies tumorales courantes au cours des leucémies lymphoïdes ou de la maladie d'Hodgkin.

Ils sont généralement durs, libres, roulant sous les doigts, ne s'accompagnant pas de péri-adénite, le plus souvent indolores, mais quelquefois sensibles à la palpation et même spontanément.

Ils n'ont pas de tendance à la suppuration et rétrocedent sous l'influence des irradiations par les rayons X.

En somme, polyadénopathie fréquente, mais jamais très volumineuse, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que la leucémie à monocytes, maladie rencontrée plus habituellement après 30 ans, touche des ganglions déjà éprouvés par d'autres affections et qui en partie sclérosés, ont leurs possibilités de reviviscence partiellement anéanties.

3° *Le foie.* — Est aussi augmenté de volume. Son hypertrophie accompagne d'une façon générale celle de la rate, sans être jamais marquée. Le plus souvent, il dépasse de 1 à 3 travers de doigt le rebord costal inférieur, il est régulier, de consistance normale, parfois sensible à la palpation et même spontanément.

2° *La moelle osseuse.* — Est hyperplasiée. Sa participation se traduit cliniquement par des douleurs osseuses, spontanées ou plus souvent provoquées

par la pression sur les diaphyses ou au niveau des épiphyses. Les os, le plus souvent douloureux, sont : le sternum, les côtes et les diaphyses tibiales. Quelquefois même, la douleur au niveau des épiphyses est très intense, donnant à l'affection l'aspect d'un véritable pseudo-rhumatisme aigu. L'autopsie confirme l'existence d'hyperplasie de la moelle des os.

L'une ou l'autre de ces hypertrophies des organes hématopoiétiques peut exister d'une façon isolée. Elles peuvent coïncider d'emblée ou se constituer l'une après l'autre par étapes. Les aspects morbides changent alors suivant l'époque de l'examen, et cette variabilité de l'ensemble clinique, à elle seule, est déjà frappante.

b) Le syndrome hémorragique.

Si l'hypertrophie des organes hématopoiétiques est une manifestation habituelle au cours de l'évolution des leucémies à monocytes, les phénomènes hémorragiques, par leur précocité, leur intensité, leur fréquence et souvent leur gravité sont ceux qui en attirent le plus souvent l'attention et qui donnent au tableau clinique son cachet vraiment particulier.

Cette tendance aux hémorragies, que l'on peut déceler plus ou moins nettement dans la plupart des affections leucémiques, atteint dans la monocytémie son degré le plus marqué et constitue un des faits les plus saillants de la symptomatologie de l'affection. Elles peuvent constituer le premier signe de la maladie.

Ce sont des hémorragies cutanées, muqueuses et

parenchymateuses, toujours précoces, souvent multiples, se répétant et s'accroissant surtout au moment des poussées aiguës, conduisant rapidement le malade à un état d'anémie grave, qui masque parfois la leucémie sous-jacente donnant le change au médecin.

Par ordre de fréquence, ces hémorragies sont :

1^o *Les hémorragies buccales*, qu'on retrouve dans la plupart des cas. Elles peuvent revêtir tous les degrés, du petit saignement des gencives apparaissant dès le moindre contact, aux stomatorragies des malades atteints de stomatites, jusqu'aux hémorragies plus abondantes qui surviennent à la suite d'une ulcération amygdalienne ou de l'avulsion d'une dent cariée.

2^o *Les hémorragies sous-cutanées*. — Sont presque aussi fréquentes et présentent toutes les variétés, depuis les ecchymoses et hématomes qui suivent les traumatismes les plus légers, aux purpuras, qui parfois réduits à des pétéchies ou vibices, localisées souvent aux membres inférieurs ou disséminées sur tout le corps, peuvent s'étendre en des plaques volumineuses, irrégulières pouvant confluer pour couvrir toute une région et même le corps entier. L'éruption purpurique a pour siège la face, le tronc, les membres supérieurs, mais surtout les membres inférieurs. Elle peut s'étendre d'une façon discrète, mais le plus souvent elle se dissémine lors des poussées d'aggravation de la maladie. Elle peut rester isolée, ou s'accompagner — et c'est le cas le plus fréquent —

d'autres saignements, véritable purpura hémorragique.

3° *L'épistaxis* se retrouve assez souvent, c'est une épistaxis profuse des 2 narines, rebelle, durant sans arrêt des heures ou jours et nécessitant le tamponnement. Elle peut reprendre dès qu'on enlève le tamponnement, ou plus tard au cours de l'évolution de la maladie.

4° *Plus rares sont les hémorragies des autres organes*, c'est ainsi que nous avons trouvé signalées des hémorragies intestinales, des hémoptysies, des hématuries, des métrorragies et même des hémorragies du fond de l'œil.

5° Enfin nous faisons une place à part aux hémorragies des séreuses, soit pleurésies à type hémorragique, soit inondation péritonéale, cette dernière extrêmement rare, de pronostic immédiatement fatal étant presque pathognomonique, d'après Merklen et Wolf, de la leucémie à monocytes.

Ces diverses hémorragies s'associent entre elles de façons différentes d'un malade à l'autre, elles témoignent d'altérations profondes vasculo-sanguines que mettent en évidence les épreuves classiques suivantes :

Le temps de saignement, qui est nettement prolongé, passant du chiffre normal de 3 minutes, à des chiffres beaucoup plus importants 8, 10, 15 minutes.

La rétraction du caillot, qui ne se fait qu'imparfaite-

ment ou pas du tout. Elle semble être due à la diminution considérable du nombre des plaquettes sanguines.

Le temps de coagulation, le plus souvent augmenté, très peu de durée, passant de 6 à 7 chiffre normal, à 9, 10, 12 minutes.

Le signe du lacet, toujours positif, provoquant, souvent précocement, 15 à 20 secondes après la pose d'un lien de caoutchouc, l'apparition à son niveau d'éléments pétéchiiaux rouge vif, ou d'une bande violacée longtemps persistante, preuve de la fragilité des capillaires sanguins.

c) Les signes bucco-pharyngés.

Ces signes ont aussi une importance fondamentale car ils sont précoces, graves et fréquents.

Ce sont très souvent des manifestations qui amènent les malades à consulter et l'on comprend combien les erreurs de diagnostic sont nombreuses et combien l'examen hématologique n'est pas inutile au cours des angines ou stomatites, rebelles à toute thérapeutique locale et dont le diagnostic apparaît difficile.

D'après les observations que nous avons relevées, on constate la fréquence des stomatites et des angines, souvent associées et qui se caractérisent par leur tendance hémorragique et nécrotique.

Les angines, fréquemment signe du début, elles font partie du tableau habituel de la maladie. Les plus souvent touchées sont les amygdales, ce qui est assez com-

préhensible, car, organes lymphoïdes, elles participent à l'hyperplasie générale de ce système. Simplement grosses et douloureuses au début, elles peuvent devenir énormes, entraînant des troubles fonctionnels. D'abord œdémateuses, rouges, elles se couvrent d'un exsudat sale, grisâtre, d'ulcérations qui s'étendent au delà des amygdales, soit vers la joue, soit vers le voile du palais, vers la luette, pharynx et même larynx, se couvrant de débris sphacéliques, sanieux, saignants, véritables lambeaux simulant des fausses membranes à tendance rapidement extensive, rappelant la gorge des diphtéries malignes. Mais lesensemencements ont toujours été négatifs pour le bacille de Lœffler.

Parfois le fond de la gorge est simplement rouge, petite angine érythémateuse, alors que d'autres fois toute la gorge est prise, noyée dans le magma de lambeaux sphacéliques, suintants et saignants, témoignant de l'intensité de l'intoxication.

Les stomatites apparaissent aussi fréquentes, allant de la tuméfaction simple des gencives, qui sont rouges et saignent dès le moindre contact, aux gencives fongueuses, couvertes d'ulcérations nécrotiques avec ramollissement et décollement des bords au niveau de la sertissure des dents avec plaques sphacéliques qui s'étendent en surface et profondeur sur la joue ou le voile du palais, véritable noma.

Notons les cas, non exceptionnels, d'abcès dentaires à la suite de caries.

Ces lésions bucco-pharyngées entraînent des troubles fonctionnels parfois graves, la mastication et sur-

tout la déglutition deviennent difficiles, il y a de la gêne respiratoire, parfois du trismus. L'haleine est fétide, odeur de sphacèle et de la bouche, dans les cas graves, s'écoule un liquide sanieux, putride.

Enfin de façon constante ces lésions bucco-pharyngées s'accompagnent d'adénopathies sous-maxillaires parfois volumineuses et sensibles, avec prédilection pour les ganglions de l'angle de la mâchoire. L'examen microscopique des sécrétions et leur ensemencement montrent toujours une flore microbienne riche, dans laquelle prédominent les spirilles, les bacilles fusiformes, les streptocoques, les anaérobies et tous les autres saprophytes, habituels dans la bouche.

d) Les signes généraux.

L'état général est toujours profondément atteint et même si certains sujets conservent au début de leur affection une apparence de résistance elle n'est pas de longue durée. Plus ou moins précocement l'affection traduit son caractère de gravité extrême par une série de signes dont les plus habituels sont :

La fatigue, qui souvent apparaît comme la première manifestation de la maladie. Ce sont des sujets qui sans cause apparente, et tout en possédant une constitution robuste, accusent un état d'abattement progressif que rien n'arrive à surmonter. L'effort les fatigue, les essouffle, ils sont obligés de cesser leur travail, voire même de s'alliter, alors que par ailleurs ils n'ont aucun trouble. Cette fatigue s'atténue très rare-

ment, le plus souvent elle s'accroît rapidement, rendant ces malades incapables de produire le moindre effort. Leurs gestes, leurs paroles, leur manière de manger témoignent de cette lassitude considérable.

La perte de l'appétit, qui est fréquente. Au dégoût général s'ajoute un véritable état de peine à prendre les aliments. Les sujets maigrissent rapidement, cet amaigrissement apparaissant d'une façon plus nette au cours des formes à évolution prolongée.

L'anémie, est toujours précoce et intense. Les lèvres, les conjonctives et même toutes les muqueuses sont décolorées, le visage est d'une pâleur cireuse, les téguments ont une teinte blafarde, parfois légèrement jaunâtre, faisant croire à du subictère. Cette pâleur ne fait que s'accroître progressivement jour par jour.

Les malades peuvent se plaindre de céphalée, bourdonnements d'oreilles, vertiges surtout lorsqu'ils sont debout. Ils peuvent même arriver à un état de torpeur, de somnolence, mais qui n'est pas du tûphos, ils sont en effet toujours présents, leur intelligence est parfaitement conservée.

La fièvre constante est un des symptômes généraux les plus frappants. Rarement précoce, elle succède le plus souvent aux lésions bucco-pharyngées, mais existe aussi sans elles.

Il y a très souvent de légères élévations thermiques vespérales 38°-38°5. On observe en plus de véritables poussées aiguës fébriles qui apparaissent sans raison appréciable, soit après une longue période apyrétique, soit dans les dernières phases de la maladie. Elles

sont toujours sérieuses, atteignant facilement 40°, en général sujettes à des rechutes et souvent elles emportent les malades. Elles succèdent parfois les unes aux autres à intervalle rapprochés, selon un type subinquant, ou s'enchevêtrant jusqu'à reproduire un ensemble clinique à allure septicémique.

Un véritable syndrome thermique se dégage ainsi : il paraît de nature leucémique et ne répond que rarement à des infections surajoutées. Celles-ci surviennent cependant aux derniers stades de la maladie, de même que dans les autres leucémies.

Le pouls accompagne la température, la tension artérielle est abaissée parfois à des chiffres inquiétants ; Mx. à 9-8 et Mn. à 5-4 au Vaguez.

* * *

Ces différentes manifestations d'atteinte de l'état général se superposent et contribuent à amener le malade à un état de cachexie extrême, souvent terminale.

BEAUCOUP MOINS IMPORTANTE APPARAÎT L'ATTEINTE DES AUTRES ORGANES.

Appareil respiratoire. — Le symptôme le plus fréquent et frappant est la dyspnée, souvent précoce elle peut être très intense. Si quelquefois des lésions pleuro-pulmonaires comme pleurésies, foyers congestifs, pneumonies et la tuberculose pulmonaire la provoquent, le plus souvent on ne trouve pour l'expliquer

aucun signe d'atteinte de l'appareil respiratoire et il semble alors que dans sa pathogénie on peut faire intervenir une série de facteurs plutôt mécaniques dont les plus importants doivent être : le défaut d'hématose par déglobulisation, l'obstruction de la gorge, conséquence de l'hypertrophie amygdalienne et adénoïdienne ou des lésions pharyngo-laryngées, la compression médiastinale par des adénopathies péri-trachéo-bronchiques, l'atélectasie pulmonaire dans les cas où la rate est volumineuse, enfin vraisemblablement un facteur nerveux, d'ordre toxique, l'intoxication bulbaire.

Fréquemment à l'auscultation on trouve des râles de congestion des 2 bases ou des signes d'épanchement qui souvent, nous l'avons déjà dit, sont hémorragiques.

Enfin ce terrain sans résistance est facilement la proie de diverses infections pleuro-pulmonaires et nous avons retrouvé quelques cas, rares d'ailleurs, où la mort est survenue dans un syndrome de suppuration pleuro-pulmonaire ou de tuberculose à marche aiguë.

Appareil circulatoire. — Cliniquement les signes sont ceux qu'on retrouve dans les grandes anémies ; essentiellement les souffles anorganiques de la région apexienne.

Les palpitations sont fréquentes, la tachycardie est de règle accompagnée souvent d'hypotension artérielle parfois très marquée. Enfin quelquefois des signes de fatigue du myocarde avec assourdissement

des bruits du cœur. La mort peut survenir par syncope. A l'autopsie, on trouve des suffusions hémorragiques à la surface ou dans le péricarde et sur le myocarde.

Appareil digestif. — Les troubles digestifs sont au minimum. Nous avons insisté dans les chapitres précédents sur l'anorexie et l'amaigrissement qu'elle entraîne, sur la possibilité d'hémorragies intestinales ou d'inondation intra-péritonéale, sur la rareté de l'ascite. Notons encore des cas où existe une diarrhée fétide de selles glaireuses plus ou moins sanglantes et enfin ceux où apparaissent des vomissements : alimentaires, muqueux ou biliaires, toujours tardifs et constituant un signe de mauvais augure car ils annoncent à brève échéance la fin.

Appareil urinaire. — Il est très souvent atteint et nous avons trouvé signalés dans la plupart des observations, la présence :

- D'ALBUMINE, à l'état de traces dépassant rarement 2 à 3 gr. par 1.000 cmc. d'urine,
- DE GLOBULES ROUGES, attestant encore dans cet organe la note hémorragique de l'affection,
- DE CYLINDRES hyalins, granuleux et épithéliaux, preuve d'un certain degré de désintégration du parenchyme rénal,
- D'ACIDE URIQUE, en proportion élevée, dépassant le chiffre normal de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 pour 1.000 cmc. pour atteindre 4 à 5 gr., ces chiffres

se trouvant surtout à la suite des séances de radiothérapie, auxquelles succède habituellement une leucolyse abondante.

La quantité d'urine émise en 24 heures oscille entre 1 à 3 litres, leur densité est augmentée, elles sont chargées, laissant un dépôt rougeâtre au fond du bocal.

Le système nerveux. — Les troubles sont minimes. Nous avons vu que l'intelligence est conservée et c'est seulement à la période préagonique que ces malades délirent, ont des hallucinations et perdent connaissance.

Les réflexes sont normaux à moins de complications surajoutées : hémorragie cérébrale, ramollissement cérébral ou autre.

L'œil. — Il existe des troubles de la vue en rapport vraisemblablement avec de la rétinite leucémique, ou avec des hémorragies oculaires qui sont : soit rétinienues — péripapillaires — décelables, comme d'ailleurs la rétinite, à l'ophtalmoscope, soit superficielles, sous-conjonctivales.

Appareil génital — Nous avons vu chez la femme la possibilité de troubles menstruels, surtout fréquence des métrorragies. Pas de troubles cités chez l'homme, sauf évidemment l'impuissance absolue.

Enfin notons l'apparition — très rare — à la surface des téguments de petits éléments papuleux, arrondis,

de la grosseur d'un pois jusqu'à celle d'un haricot, non douloureux au palper, qui rentrent dans le cadre des leucémies et qui, comme les autopsies le prouvent, sont bourrés de monocytes.

IV

ÉVOLUTION ET FORMES CLINIQUES

Le début de la leucémie à monocytes est très variable : *le plus souvent il est insidieux* et il s'écoule plusieurs jours ou semaines avant que le malade, frappé par l'accentuation d'un trouble qu'il avait cru passer, vienne consulter. Parfois c'est un état de lassitude, survenue sans cause apparente et qui malgré le repos ne fait qu'augmenter, ou une pâleur que l'entourage et le malade remarquent et qui va en s'accroissant, d'autres fois, enfin — et ce fut le cas de notre malade — il s'agit d'une sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche qui finit par inquiéter par sa persistance.

Assez fréquemment il est aigu, et alors très variable, tous les symptômes qu'on trouve à la période d'état pouvant constituer le trouble par lequel commence la maladie.

Une personne en pleine santé apparente est prise de maux de gorge qui, non seulement ne sont pas influencés par les traitements locaux, mais bien au contraire vont en augmentant. Parfois c'est une hémorragie gingivale à la suite d'une avulsion dentaire, d'autres fois une épistaxis abondante, une hématurie, une métror-

ragie, une hémorragie intestinale, une éruption purpurique qui tendent à se généraliser. Parfois enfin un état fébrile que rien n'explique ou qu'accompagne des douleurs osseuses et articulaires faisant penser à une crise de rhumatisme articulaire aigu.

* * *

Une fois la maladie déclanchée les signes de la période d'état se complètent plus ou moins rapidement et c'est ainsi qu'après les manifestations bucco-pharyngées et hémorragiques, s'installe progressivement une hypertrophie ganglionnaire modérée à tendance extensive, que la rate et le foie augmentent de volume, que la fièvre — si elle n'existait pas — s'allume et que l'état général s'altère.

L'affection poursuit sa marche inexorable, accélérée par l'apparition de temps à autre de véritables poussées aiguës et c'est habituellement au cours d'une d'elles que le malade épuisé meurt, le plus souvent dans le collapsus et coma, à moins qu'une complication brutale, hémorragie abondante, hémorragie cérébrale, infection surajoutée ou syncope ne vienne hâter l'échéance toujours fatale.

La durée de la maladie est assez variable et à côté des formes dont l'évolution ne dépasse pas 2 à 3 semaines il y a d'autres où elle s'échelonne sur plusieurs mois et même des années. Le traitement radiothérapique modifie d'ailleurs beaucoup cette évolution et amène des périodes d'amélioration parfois de

durée remarquable, mais malheureusement comme dans tous les états leucémiques, ces améliorations sont transitoires et l'action des rayons X devient inopérante.

* * *

Suivant qu'on considère la rapidité d'évolution, la prédominance de tel ou tel symptôme, ou les caractères de la formule hématologique, on peut décrire dans les leucémies à monocytes 3 groupes de formes cliniques :

- a) Les formes évolutives.
- b) Les formes symptomatiques.
- c) Les formes hématologiques.

a) Les formes évolutives. — On en distingue des formes aiguës et des formes chroniques, tous les intermédiaires étant possibles.

1^o *Les formes aiguës* semblent les plus fréquentes si on considère comme aiguës celles où l'évolution peut aller jusqu'à 3 mois. Sur 28 observations que nous publions : 15 en effet ont évolué vers la mort en moins de 3 mois ;

2^o *Les formes chroniques* sont un peu moins fréquentes, durant de quelques mois à un an ou plus, même dans certains cas (Schwirtschewskaya) 8 ans. Leur évolution est souvent entrecoupée de poussées aiguës.

b) Les formes symptomatiques. — Suivant l'existence d'un symptôme qui apparaît longtemps avant les

autres, qui reste plus ou moins isolé, ou qui constitue la note dominante du tableau clinique, on peut distinguer :

- 1° une forme angineuse,
- 2° une forme pseudoscorbutique,
- 3° une forme hémorragique.
- 4° une forme anémique,
- 5° une forme septicémique,
- 6° une forme pseudorhumatismale,
- 7° une forme splénomégaly,
- 8° une forme ganglionnaire.

Mais, assez souvent, ces formes se complètent progressivement, pour aboutir finalement aux formes typiques qui ne sont pas rares, au moins à la période terminale de l'affection.

c) Les formes hématologiques décrites d'après les caractères de la formule sanguine nous semblent les plus importantes, car grâce à elles se dessinent les limites du cadre nosologique des leucémies à monocytes et se fixe mieux la séparation d'avec tous les autres types de leucémies.

Nous réservons leur discussion après l'étude de l'hématologie et nous donnons ici seulement leur division telle qu'elle nous semble correspondre au stade actuel des connaissances sur la maladie. C'est ainsi qu'on peut décrire :

FORMES TYPIQUES.

- 1^o les formes monocytiques pures,
- 2^o les formes monoblastiques pures ou monoblasto-monocytiques,
- 3^o les formes mixtes, où coexistent à côté de l'augmentation du nombre des monocytes, celle d'une autre lignée leucocytaire le plus souvent myéloïde.

FORMES ATYPIQUES DE CLASSEMENT DIFFICILE.

- 4^o les formes de leucémies à monocytes avec poussées myéloïdes,
- 5^o les formes de leucémies à myélocytes avec poussées monocytaires,
- 6^o les formes dites aleucémiques.

d) Ajoutons des formes anatomo-pathologiques où le diagnostic n'est fait qu'à l'autopsie.

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

Si l'examen clinique peut faire penser à une leucémie et même trouver des arguments plaidant en faveur de sa nature monocytique, le véritable critérium sur lequel repose le diagnostic reste l'examen hématologique et tout diagnostic de leucémie sans examen du sang n'a pas d'autre valeur que celle d'une présomption.

Nous allons étudier les aspects morphologiques des globules blancs qui par leur présence et nombre font porter le diagnostic de « leucémie à monocytes » ; nous verrons ensuite quelles sont les autres leucocytes qui coexistent, sans être caractéristiques de l'affection, quel est le nombre des globules blancs par mmc. et leurs proportions pour 100 et enfin les modifications érythrocytiques et plasmatiques qui de leur côté contribuent à caractériser hématologiquement la maladie. C'est seulement après ces descriptions que nous allons pouvoir étudier les formes hématologiques de l'affection.

1° *Les globules blancs particuliers à l'affection sont :*

- a) les monocytes,
- b) les monoblastes,
- c) les cellules de transition.

a) **Le monocyte.** — Le monocyte ou grand mononucléaire est une cellule qui s'impose par sa taille exceptionnelle au-dessus de celle de tous les globules blancs. C'est l'élément de loin le plus grand du sang circulant et il atteint d'une manière habituelle le diamètre de 15 à 25 μ , c'est-à-dire il est 4 à 5 fois plus grand que les hématies ordinaires, 3 fois plus que le lymphocyte et 2 fois plus que le polynucléaire normal.

Son noyau est volumineux, un peu plus que le tiers de la cellule, peu coloré en comparaison de celui des lymphocytes, dépourvu des nucléoles distincts par opposition aux mêmes lymphocytes dont les nucléoles sont toujours très nets. Il est composé d'un réseau chromatinien très fin disposé en poussière, en grumeaux ou en délicates striations. Sa forme varie avec l'âge ; d'abord rond ou ovalaire dans les formes jeunes il tend progressivement à l'incurvation réniforme et à la lobulation en même temps que la basichromatine se condense et s'épaissit.

Son protoplasma le caractérise autant que le noyau. Il se teint au Giemsa en gris cendré, gris ciel d'orage, contrastant avec le cytoplasma du lymphocyte qui apparaît en bleu ciel, se montrant donc moins basophile que le cytoplasma franchement bleuâtre de ce dernier. Cette teinte est bien particulière au protoplasma du monocyte. On y trouve presque toujours des granulations menues, mais parfois denses et volumineuses, constantes dans les formes pathologiques. Il est démontré que ces granulations sont amphophiles, avec affinité azurophile plus ou moins forte et

comparable comme constance et intensité à l'affinité neutrophile des granulations de la majorité des polynucléaires, parfois elles sont très nombreuses nuancant le monocyte d'une teinte rougeâtre uniforme.

Remarquons que ces granulations sont colorées d'une façon particulièrement intense par les colorants vitaux, qui d'ailleurs révèlent la présence de 2 à 3 nucléoles dans le noyau.

Ce monocyte représente la forme mûre, adulte du grand mononucléaire alors que la forme jeune, qui ne se trouve dans le sang circulant que dans des conditions pathologiques, c'est le monoblaste.

b) Le monoblaste. — C'est une cellule aussi volumineuse que la première mais beaucoup plus fragile.

Son noyau parfois excentrique et régulier, arrondi ou ovalaire, très chromatophile et donc plus foncé que celui du monocyte. On en trouve toujours 1 à 2 nucléoles, lesquels sont nettement colorés et entourés d'une zone périnucléaire bien visible. Sa structure est compacte, lui donnant un aspect homogène.

Son protoplasma un peu moins étendu que celui du monocyte et un peu plus basophile, bien que restant encore grisaille, ne contient plus qu'une très faible quantité de granulations azurophiles ou pas du tout. Mais surtout ce qui le caractérise c'est son état demi-fluide, très visqueux lui permettant une grande variabilité de formes. La cellule pousse des prolongements pseudopodiques effilés ou étalés qui lui confèrent par-

fois une apparence allongée, rappelant la cellule endothéliale.

Mais, nous l'avons déjà dit, cette cellule jeune est très fragile, inapte à vivre dans le sang circulant, elle subit au cours de son acheminement vers la maturation et surtout dans les leucémies traitées par l'irradiation, des endommagements profonds, ce qui explique la fréquence de formes un peu bizarres décrites par de nombreux auteurs, et dans lesquelles :

Le noyau est volumineux, inégalement coloré, dissocié, grillagé, prenant volontiers l'aspect spongieux décrit par Ferrata. Rarement arrondi, il est plutôt polyédrique ou tout à fait irrégulier ;

Le protoplasma est très clair, hyalin, il contient très peu de granulations et surtout présente les contours les plus disparates et notamment des aspects endothélioïdes par allongement fusiforme des extrémités ou encore des aspects amiboïdes par étalement des petits prolongements pseudopodiques. Parfois même le cytoplasme arrive à faire défaut, le noyau apparaît alors étiré en tous sens devenant un véritable réseau à larges mailles que Lyon dénomme — plaque réticulée ou ombre nucléaire — et que parfois on trouve en des proportions considérables (30 %).

c) *Les cellules de transition.* — Constituent un groupe encore confus et dans lequel, suivant les auteurs, diverses espèces cellulaires y entrent. Toutefois, on distingue une série de cellules reconnues par la plupart des observateurs, en commençant avec Erlich et

Schilling et qui semblent être des monocytes en état de vieillissement. Elles se caractérisent par :

Le noyau plutôt irrégulier, incisé ou en forme de fer à cheval, ou de boudin épais, lobé, pouvant présenter plusieurs lobes largement étalés. Le polymorphisme n'est cependant jamais aussi considérable que celui du noyau des polynucléaires. Sa coloration n'est pas trop intense. Les réseaux chromatiques sont plutôt rares, et alors condensés et épaissis en blocs inégaux ;

Le protoplasma dont la basophilie est très peu prononcée, contenant des granulations azurophiles très denses et volumineuses.

A ce groupe certains auteurs (Merklen et Wolf) ajoutent les cellules restées en marge de la classification d'Erlich. Nous allons les décrire brièvement en nous empressant de dire que cette opinion est loin d'être partagée et que leur origine et destinée sont différemment comprises suivant les auteurs.

Les cellules de Rieder. — Élément dont le noyau est profondément encoché, incisé ou bourgeonnant à protoplasma basophile étroit, contenant des granulations azurophiles. Pour certains ce sont des cellules souches, leucoblastes, vieilles et qu'on peut trouver dans le sang des leucémiques ; pour d'autres comme Castellano dont nous publions une observation, ce sont des cellules à triple potentiel qui, suivant les conditions, évoluent dans le sang vers le type lymphoïde, myéloïde et monocytique.

La cellule de Turck. — Ou cellule d'irritation car on la trouve aussi au cours des septicémies. Cellule à noyau ovalaire, excentrique, à blocs chromatiniens grossiers et vaguement disposés en rayon de roue, à protoplasma basophile, large, que certains auteurs rapprochent des plasmocytes, alors que d'autres la rattachent aux leucoblastes.

L'hémohistioblaste de Ferrata. — C'est une cellule à noyau unique plus ou moins régulier et dont les filaments de chromatine s'enchevêtrent, donnant au noyau un aspect fenêtré, spongieux; leur protoplasma peu basophile est irrégulier et émet des pseudopodes, il contient des granulations azurophiles.

Pour Ferrata ce sont des cellules mésenchymateuses d'où dérivent les cellules primitives, d'une part de la série rouge, d'autre part de la série blanche (hémocytoblaste), les granulations azurophiles devenant neutrophiles et éosinophiles ou disparaissant. Ces cellules font leur apparition au cours des états leucémiques.

Pour Naëgeli, Lambin ce sont des formations artificielles, lors de l'exécution des préparations.

Merklen et Wolf les considèrent comme des monocytes particulièrement fragiles et facilement déformés.

Sabrazès, Laubry et Marchal défendent leur autonomie et admettent la possibilité de leur passage dans le sang au cours des hémopathies.

En somme, monoblastes, monocytes et cellules de transition (au moins les formes de transition d'Erlich) constituent un groupe à part de mononucléaires granuleux — les cellules monocytoïdes — qui sont bien caractérisées par de nombreuses particularités nucléaires et cytoplasmiques auxquelles s'ajoute une propriété fonctionnelle commune, celle de phagocytose intracellulaire, et en effet on les voit souvent contenir dans leur protoplasme des polynucléaires et hématies ou des vacuoles en grande quantité, lesquelles, comme nous le savons, sont le témoin de cette activité particulière qui est la phagocytose.

Enfin, pour mieux isoler ces cellules, on a cherché si elles ne possédaient pas une action biologique qui leur soit particulière et qui puisse les distinguer avec précision des autres cellules sanguines. C'est ainsi qu'on s'est aperçu que la réaction des oxydases (cellules contenant des ferments oxydants qu'on met en évidence par diverses réactions colorantes, comme par exemple la coloration bleue avec le gaïac) est positive pour toutes les cellules granulocytes à l'exception des cellules monocytoïdes qui tout au plus réagissent faiblement. Schilling et Benni en 1923 font des expériences qui semblent concluantes, Fiessinger et Mathieu arrivent au même résultat. Naëgeli par contre prétend que cette réaction est aussi positive chez les monocytes.

D'après la plupart des observations que nous avons relevées et où cette réaction a été pratiquée il semble que ce sont les vues de Schilling qui se confirment

les cellules monocytoïdes ne donnent pas la réaction des oxydases ou au grand maximum elle n'est que très rarement positive.

2° Les autres globules blanc.

A côté des cellules monocytoïdes on trouve dans le sang des malades atteints de leucémie à monocytes tous les éléments de la série blanche.

a) Des polynucléaires : cellules à noyau polymorphe et protoplasma contenant des granulations le plus souvent neutrophiles, parfois éosinophiles et très rarement basophiles. Parfois on trouve leurs formes plus jeunes qui peuvent même arriver à être très abondantes, soit : myélocytes neutrophiles, éosinophiles ou basophiles, soit promyélocytes et même les cellules souches de cette lignée les myéloblastes, éléments de grosse taille 10 à 20 μ , à protoplasma orthobasophile étroit en couronne, entourant un gros noyau clair à fin réseau chromatinien, contenant de nombreux nucléoles. Il est à distinguer du monoblaste.

b) Des lymphocytes : à noyau arrondi et filament chromatinien serré net, entouré d'une petite collerette de protoplasma légèrement basophile et de moyens mononucléaires, 10 à 14 μ à noyau arrondi ou légèrement ovale, moins fortement chromatophile que le précédent, à protoplasma moins fortement basophile que celui des lymphocytes.

3° *Nombre des globules blancs pour mmc.
et leur proportion %.*

Nous rappelons à cette occasion la formule sanguine approximative d'un adulte normal :

Numération globulaire :

Taux {	Globules rouges.....	5.000.000 p. mmc.
	Leucocytes	6 à 8.000 —
Taux d'Hgb.....		100 %
Valeur globulaire.....		1

Formule leucocytaire :

Polynucléaires Neutr.....	60 à 65 %
Polynucléaires Eosin.....	1 à 2 %
Polynucléaires Baso.....	0 à 0,5 %
Lymphocytes.....	10 à 12 %
Moyens mononucléaires.....	4 à 8 %
Monocytes	10 à 12 %
Formes de transition.....	1 à 4 %

Mercanton de Lausanne dans sa thèse donne comme chiffre exact des monocytes dans le sang normal :

Homme adulte.....	5,330 %
Femme adulte.....	5,332 %
Enfant.....	5,386 %

La leucémie à monocytes se caractérise par des leucocytoses basses. Le chiffre de 100.000 par mmc. est rarement dépassé. Le plus souvent par mmc. les

taux oscillent entre 20.000 et 50.000 et certaines formes, au moins à un moment de leur évolution, n'ont plus que 6.000 à 10.000, et ces formes sont loin d'être rares.

La proportion des monocytes quoique pouvant atteindre des chiffres considérables — jusqu'à 98 % — évolue le plus souvent entre 30 et 60 %, aussi ces éléments n'apparaissent pas toujours prédominant; les éléments de la série myéloïde peuvent être dans certains cas aussi nombreux. Evidemment dans les cas habituels il y a neutropénie directement proportionnelle à la monocytose. Enfin les agranulocytes participent en règle générale pour une très faible part à la constitution du pourcentage total.

Les examens sanguins, fréquemment répétés, montrent d'ailleurs que la quantité absolue des monocytes varie dans de très larges limites d'un examen à l'autre et que d'autre part, plus souvent nous semble-t-il que dans les autres formes de leucémie, les leucémies à monocytes se caractérisent par une évolution presque aleucémique de leur image hématologique alors que l'autopsie montre une abondante infiltration monocyttaire des organes hématopoiétiques. D'ici l'hypothèse émise par certains auteurs que le potentiel de passage dans le sang des monocytes, soit plus élevé que celui des autres éléments leucocytaires.

4° *Les modifications érythrocytiques et plasmatiques.*

Nous avons déjà vu quelle importance avait en clinique l'anémie et les hémorragies au cours de l'évolu-

tion de la leucémie à monocytes et nous avons insisté sur les caractères de cette anémie de jour en jour plus intense, permettant même de décrire une forme symptomatique — pseudoanémique — de la maladie. Les examens hématologiques viennent confirmer les impressions cliniques et prouvent qu'en effet du côté des hématies et du plasma les modifications sont profondes.

Les hématies. — *Leur nombre* est toujours considérablement diminué et les chiffres oscillant autour de 2.000.000 par mmc. sont la règle, mais les cas ne sont pas rares où leur nombre encore plus réduit avoisine 1.000.000.

Leurs modifications sont très importantes à connaître. Elles sont dues aux efforts de régénération produit par les organes hématopoiétiques et se traduisent par la présence dans le torrent circulatoire d'éléments jeunes qui n'ont pas eu le temps d'achever leur maturation. C'est ainsi qu'on trouve :

- soit des normoblastes, hématies nucléées petites,
6 à 7 μ ,
- soit des mégaloblastes, hématies nucléées grandes,
9 à 10 μ , à noyau clair, finement réticulé, à protoplasma peu acidophile ou même basophile.

Habituellement au taux de 4 à 6 pour 100 leucocytes, mais ces proportions peuvent être beaucoup plus marquées 20 à 30 %. Elles apparaissent souvent par poussées irrégulières ;

— soit des hématies présentant des caractères divers :

l'anisocytose : dimensions anormales ; à côté de formes minuscules, 2 à 3 μ , présence de formes gigantesques, 12 à 15 μ ,

la poïkylocytose : contours modifiés, en raquette, poire, virgule, etc...,

la polychromatophilie : tendance à prendre des tons mixtes par les colorants. Modification presque constante,

à granulations basophiles : qui apparaissent par les colorants habituels et donnent à la cellule un aspect ponctué,

à granulations vitales : obtenues par les colorants vitaux, on voit se dessiner de très fines granulations constituant des réseaux irréguliers, d'où leur nom d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses ou réticulocytes.

Il s'agit donc d'une anémie considérable, plastique ou hypoplastique.

La quantité d'hémoglobine est toujours très diminuée et le plus souvent elle ne dépasse pas 40 à 50 %, ce qui explique que la valeur globulaire est plutôt inférieure à l'unité 0,8-0,9.

5^o Les modifications endothélio-plasmatiques.

Que nous avons déjà décrites à propos du syndrome hémorragique de la maladie, sont :

la coagulation normale ou légèrement retardée,
l'irrtractibilité totale ou partielle du caillot,
l'allongement considérable du temps de saignement,
le signe du purpura provoqué, très souvent positif.

En somme les stigmates érythrocytaires et plasmatiques marchent de pair avec les modifications de la série blanche et prennent par leur importance la valeur de signes hématologiques caractéristiques de la maladie.

Les caractères extérieurs du sang sont ceux habituels des leucémies : pâleur, fluidité, facilité d'écoulement par les plaies.

Telles sont les modifications hématologiques qu'on rencontre dans les leucémies à monocytes; nous avons vu combien elles sont importantes et on conçoit qu'elles constituent le véritable critérium du diagnostic. Mais elles présentent des caractéristiques suivant les cas, justifiant un chapitre particulier des formes hématologiques de l'affection.

1° LES FORMES TYPIQUES DES LEUCÉMIES A MONOCYTES, formes à début, évolution et terminaison monocytique :

a) *Forme monoblastique ou monoblastomonocytique.*
—Le monoblaste est l'élément prédominant, soit seul, soit accompagné de monocytes et de formes intermédiaires. Il caractérise les leucémies à évolution aiguë où la maturation n'a pas eu le temps de s'achever.

b) *Forme monocytique.* -- Ici c'est le monocyte et les formes de transition qui prédominent ; ce sont des cellules matures même vieilles, caractérisant les formes à évolution chronique. Remarquons qu'au cours de poussées aiguës les monoblastes peuvent faire leur apparition.

2° LES FORMES ATYPIQUES dans lesquelles pendant toute l'évolution, ou seulement au début, à la période intercallaire ou vers la fin, une lignée cellulaire autre que la monocytique prolifère, concomitamment avec celle-ci.

a) *Les formes mixtes* où pendant toute l'évolution une autre lignée cellulaire, presque toujours la myéloïde, a ses éléments augmentés dans des proportions égales ou même supérieures à celles des monocytes.

b) *Les formes de leucémie à monocytes avec poussée myéloïde* de début, intercallaire ou, et c'est le cas le plus courant, terminale.

c) *Les formes de leucémie myéloïde avec poussée monocytique*, passagère ou terminale.

3° LES FORMES DITES ALEUCÉMIQUES. — Qui ne sont pas rares et où le nombre des globules blancs est souvent très peu au-dessus de la normale alors que la formule leucocytaire révèle la monocytose et que l'anatomie pathologique découvre l'hyperplasie réticulo-endothéliale, véritables réticulo-endothélites aleucémiques.

Remarquons enfin que les formules varient durant

le cours de l'affection, si bien qu'on ne peut se prononcer sans les avoir étudiées à plusieurs reprises et quelquefois l'examen *post-mortem* est nécessaire pour affirmer le diagnostic.

VI

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET HISTOGÉNÉTIQUE

L'étude anatomo-pathologique de la leucémie à monocytes prend une importance considérable à côté de celle de l'hématologie, qu'elle vient compléter. Grâce à cette étude on comprend mieux les particularités de cette maladie et le problème de son origine.

Les modifications macroscopiques des organes rappellent à peu près celles des autres leucémies ; la signature de la maladie est fournie par l'examen microscopique qui relève le développement prédominant du tissu réticulo-endothélial et son infiltration, dans la presque totalité des organes hématopoiétiques, par de nombreux éléments cellulaires à type monocytoïde.

Nous allons donner une brève description du tissu réticulo-endothélial à l'état normal et nous étudierons ensuite les modifications anatomo-pathologiques qu'entraînent les leucémies à monocytes.

A. — Le tissu réticulo-endothélial.

Déjà à la fin du XIX^e siècle Metchnikoff fait des études importantes sur une série de cellules douées

d'une propriété fonctionnelle commune — celle de phagocytose — et il essaie d'identifier leurs multiples origines. C'est ainsi qu'il relève leur présence dans la pulpe splénique, dans les ganglions lymphatiques, dans le foie, dans le tissu conjonctif général et aussi dans le sang, mais sans tirer de conclusions quant à leurs rapports. Ranvier insiste sur certaines de ces cellules du tissu conjonctif : les clamastocytes ; Mallory (1898) sur certains de ces éléments présents dans le sang, qu'il intitule leucocytes endothéliaux pour affirmer leur origine à partir de l'endothélium des vaisseaux.

C'est seulement en 1910 qu'Aschoff et Landau démontrent leurs liens communs, essentiellement :

similitude embryogénique : l'origine mésenchymateuse,

similitude fonctionnelle : la propriété de phagocytose,

ces cellules à l'exception de toutes les autres de l'organisme s'imprégnant par les colorants vitaux (méthode découverte dès 1904 par Ribet) les réunissant dans un même système qu'ils dénomment réticulo-endothélial.

Kyono, en 1914, par des injections intra-veineuses répétées de carmin lithiné, arrive jusqu'au blocage des éléments de ce système et s'aperçoit qu'il faut leur ajouter certaines leucocytes tissulaires, imprégnées elles aussi — les histiocytes — et qui d'autre part sont identiques aux monocytes circulant dans le sang. Ces

derniers sont eux aussi des éléments semblables aux autres constituants de ce système et donc de même origine.

C'est ainsi qu'on arrive à décrire comme éléments participant à la formation du tissu réticulo-endothélial :

a) *Les cellules réticulaires* de la pulpe splénique, des follicules et cordons des ganglions lymphatiques.

b) *Les cellules endothéliales* des sinus lymphatiques ganglionnaires, des sinus de la rate, des capillaires du foie, de la moelle des os, des cortico-surrénales et de l'hypophyse.

c) *Les histiocytes* ou *clasmastocytes*, cellules du tissu conjonctif.

d) *Les monocytes* ou grand mononucléaire du sang.

e) Les travaux récents y attachent encore d'autres éléments :

cutanés, le système tropho-mélanique de la peau, *parenchymateux pulmonaires*, les macrophages connus sous le nom de cellules à poussière, *du système nerveux central*, la névroglie ou mésoglie.

La structure du tissu réticulo-endothélial ; d'un point de vue général, c'est un réseau constitué de cellules aplaties à l'extrême, anastomosées entre elles par des fibrilles (ni collagènes, ni élastiques) qui constituent les mailles du réticulum, formant dans les organes une véritable trame continue. A l'intérieur de ce réseau

circulent des cellules mobiles, détachées des points nodaux et d'autres cellules mobiles venues de la circulation sanguine, par diapédèse.

Ce système réticulo-endothélial ainsi constitué relie en somme les tissus au milieu sanguin. Il bénéficie d'attributs très importants :

1^o HÉMATOPOIÉTIQUES, formation et destruction de certains éléments figurés du sang ;

2^o DE MÉTABOLISME CELLULAIRE pour des substances telles que le fer et les graisses ;

3^o LA DÉFENSE DE L'ORGANISME grâce à leurs propriétés macrophagiques et à leur potentiel migrateur remarquable.

Il n'est donc pas étonnant de constater qu'au cours des affections des organes hématopoiétiques ce système est, lui aussi, très souvent touché :

soit hyperplasie inflammatoire, exagération du potentiel évolutif des éléments cellulaires dans leur défense ;

soit hyperplasie tumorale, entraînant une récupération de leurs facultés embryonnaires de développement ;

soit affections particulières, leucémies à monocytes, leucémies aiguës, anémies graves, lymphogranulomatose maligne, etc., qui suivant les auteurs se rattachent plus ou moins à une des 2 catégories précédentes.

**B. — Modifications anatomo-pathologiques
des leucémies à monocytes.**

ETUDE MACROSCOPIQUE.

a) *Etat général du corps.* — Le corps est toujours d'une teinte cireuse très marquée sur laquelle tranchent les taches livides ou franchement rouges des éruptions purpuriques. Son état de conservation est facteur de la rapidité de l'évolution de la maladie et dans certaines formes rapides il ne paraît pas considérablement amaigri, à l'ouverture on peut trouver même un panicule adipeux conservé. Parfois les téguments sont couverts d'éléments papuleux, blanchâtres à la coupe.

Sur les séreuses on trouve de nombreuses petites suffusions sanguines, surtout sur les plèvres et le péricarde, qui peuvent même contenir un liquide hémorragique, à la surface du péritoine et aussi sur l'enveloppe des divers viscères : rate, foie, rein, intestin, poumons, cerveau.

b) *La rate* est constamment hypertrophiée d'une façon modérée, dépassant rarement 400 à 500 gr. mais atteignant dans certaines formes chroniques un volume considérable. Sa forme générale est conservée, sa surface est lisse, recouverte parfois de quelques fausses membranes, sa consistance plutôt molle dans les processus rapides, devient plus dure, scléreuse, dans les cas d'évolution lente. A la coupe sa teinte est rose

grisâtre, son architecture est bouleversée et on ne reconnaît plus les corpuscules de Malpighi de la pulpe rouge ; le tout peut prendre un aspect uniforme.

c) *Le foie* est aussi augmenté de volume parfois même proportionnellement plus que la rate. Sa forme, sa surface, sa consistance sont peu modifiées, sa coloration est plus pâle que de coutume. A la coupe, sa teinte est blanc grisâtre, d'autant plus nette que l'anémie est plus marquée ; son architecture bien qu'encore conservée montre une lobulation moins nette et il existe des taches blanchâtres au niveau des espaces portes.

Cet organe présente un des exemples les plus frappants de reviviscence embryonnaire, d'un tissu depuis longtemps différencié.

d) *Les ganglions*. — Adénopathies diffuses, modérées et assez souvent à côté de celles superficielles notées à l'examen clinique, on trouve des adénopathies profondes : augmentation des ganglions intertrachéo-bronchiques et mésentériques.

Les masses ganglionnaires sont libres, indépendantes les unes des autres, il n'y a pas de péri-adénite. Leur surface est lisse, leur consistance élastique. A la coupe, ils ont une teinte chair de poisson et une architecture détruite et remplacée par un aspect souvent uniforme.

Parfois on y trouve, aussi bien que dans la rate et le foie, des dépôts de pigment ferreux.

e) *La moelle osseuse* est hyperplasiée et d'aspect variable ; jaunâtre, opaque et grasseuse dans beaucoup de cas, ou framboisée et brillante par reviviscence dans d'autres, elle est le plus souvent terne et laisse transparaître sous un verni gélatineux et translucide une teinte rose sale, très analogue à celle de la rate ou légèrement plus brune.

f) Beaucoup moins importantes apparaissent les modifications des autres organes ; notons cependant l'hypertrophie des amygdales et de l'appareil lymphoïde de l'intestin, l'apparition de lymphomes dans les divers viscères : reins, capsules surrénales, myocarde, poumons, cerveau, etc..., lésions d'infiltrations cellulaires dues à l'apport par le sang de nombreux leucocytes qu'il contient, ou par apparition *in situ* de foyers de reviviscence ayant comme point de départ le tissu conjonctif.

L'étude microscopique est capitale, car c'est elle qui révèle les lésions spécifiques, caractéristiques de la leucémie à monocytes ; l'infiltration des organes par des éléments monocytoïdes d'origine réticulo-endothéliale.

Ces éléments dont nous avons donné la description détaillée au chapitre consacré à l'étude hématologique ont comme particularité leur siège au voisinage des vaisseaux et cela surtout dans les viscères où la trame réticulée est bien nette. Ce sont de grandes cellules mononucléaires, 12 à 20 μ , à noyau volumineux, peu coloré, dépourvu de nucléoles, composé d'un réseau

chromatinien très fin à forme arrondie, ovalaire, mais tendant à la lobulation, en même temps que la chromatine se condense. Leur protoplasma est peu basophile, prenant une teinte particulière gris cendrée et contenant des granulations à affinité azurophile, mais qui peuvent être rares ou même manquer dans les formes très jeunes, formes dans lesquelles le protoplasma peu évolué, semi-liquide, revêt une grande variabilité de formes et envoie des prolongements pseudopodiques se rapprochant ainsi beaucoup de l'aspect des cellules endothéliales. La réaction des oxydases est le plus souvent négative.

Dans les cas favorables (d'après certains auteurs) on assiste à toutes les formes de transition entre la cellule de la trame et l'élément mobile du sang circulant. Les cellules réticulées se gonflent et prennent un aspect cylindrique ou cubique. Le noyau composé d'un réseau chromatinien dense et diffus s'éclaircit, la chromatine se ramasse en un réseau fin dont les mailles reliaient des particules plus importantes. Le protoplasme peut s'assombrir et pousser des prolongements pseudopodiques. Il arrive que l'on saisisit *in situ* la libération cellulaire des éléments qui s'échappent vers les tissus avoisinants ou se desquament pour tomber dans la circulation. Parfois la prolifération conjointe de plusieurs cellules amène la formation d'un petit bourgeon épithélial qui s'avance comme un véritable bourgeon néoplasique, soit la production de grosses cellules géantes, multinucléées, probablement par fusion protoplasmatisque secondaire.

L'infiltration monocyttaire est d'ordinaire moins dense que l'infiltration myéloïde. Elle est aussi moins homogène, des polynucléaires et des myélocytes notamment en rompent la continuité.

Au niveau de la rate, se dessine une infiltration plus ou moins abondante des sinus veineux avec une réduction considérable des îlots folliculaires. Les cellules monocytiques demeurent libres ; dans les zones les moins touchées elles s'intercallent entre les rangées de cellules réticulées normales, où elles frappent par leur noyau clair, par leur protoplasma homogène souvent très peu basophile et parfois bourré d'inclusions phagocytées.

Dans le foie, les phénomènes sont analogues et parfois même plus accusés. Les cellules étoilées de Küpfer évoluent vers un gigantisme multinucléé ou vers la migration dans le sang, tandis qu'elles empruntent les caractères des monocytes.

Le parenchyme hépatique est plus ou moins comprimé et atrophié par l'infiltration cellulaire.

Au niveau des ganglions, l'aspect folliculaire est à peine esquissé au milieu de la nappe leucémique monocyttaire ; parfois présence à côté des foyers monocytaires de foyers de réviviscence myéloïde.

Dans la moelle osseuse plus qu'ailleurs se manifeste volontiers une association intime des cellules de la série myéloïde avec les monocytes, plus nombreux au voisinage des vaisseaux ; l'image est parfois d'un polymorphisme déconcertant. On peut aussi y trouver des foyers de prolifération érythrocytique.

Evidemment dans les formes mixtes l'association de la prolifération réticulo-endothéliale et celle d'un autre système — le plus souvent myéloïde — est souvent très accentuée et enlève beaucoup aux caractères spécifiques des constatations.

En somme, l'étude anatomo-pathologique montre une hyperplasie du tissu réticulo-endothélial avec richesse d'infiltration monocyttaire dans la totalité des organes hématopoïétiques. Les organes les plus atteints sont ceux où l'abondance en tissu réticulé es plus considérable : rate, ganglions, moelle des os, avec prédominance fréquente dans la rate.

Mais, de plus, des viscères, qui comme le foie et beaucoup plus exceptionnellement les reins, poumons, la peau, etc... ont perdu leurs fonctions hématopoïétiques sont susceptibles de les récupérer et là où il se trouve un résidu de tissu réticulé aussi minime qu'il soit les efforts de régénération apparaissent possibles.

Ces constatations anatomo-pathologiques permettent de donner une place particulière à la leucémie à monocytes, dans le concert des affections du système hématopoïétique. Elle apparaît comme une maladie autonome, corollaire de l'atteinte d'un tissu spécial, le tissu réticulo-endothélial déversant dans le sang des cellules qui lui sont spécifiques et entraînant un syndrome clinique assez particulier.

La plupart des auteurs sont d'accord pour reconnaître l'autonomie morphologique du monocyte, mais là où les discussions commencent c'est quand il faut envisager l'origine de ce leucocyte

pour les trialistes, il est autonome et la leucémie à monocytes est, elle aussi, autonome, (Schilling, Mercklen et Wolf) ;

pour les dualistes, il dérive des myéloblastes et la leucémie à monocytes n'est autre chose qu'une leucémie myéloïde. Naëgeli qui défend cette opinion l'appuie sur la coexistence fréquente de cellules myéloïdes au cours de l'évolution des leucémies à monocytes et soutient que si on pouvait prolonger les malades on assisterait à la transformation progressive de tous les monocytes en myélocytes ;

pour les unicistes, il n'y a qu'une cellule souche et toutes les leucémies du point de vue embryogénétique ne forment qu'un groupe lymphocytaire, le grand lymphocyte étant l'élément initial (Dominici).

Mais malgré des opinions à première vue si divergentes il n'y a peut-être pas d'antagonisme absolu :

a) Entre les cellules originelles des globules sanguins et les cellules du tissu réticulo-endothélial il doit y avoir des rapports et la preuve c'est que très souvent ces éléments associent leurs manifestations dans les cas pathologiques ;

b) Les cas de leucémie montrent la possibilité du retour aux aptitudes embryonnaires des cellules du tissu réticulo-endothélial élargissant leur rôle sanguiformateur ;

c) Les cultures des éléments du tissu réticulo-endothélial semblent montrer que leur potentiel évolutif n'est pas limité, du moins *in vitro*, à la production des monocytes ;

d) Enfin dans toutes ces théories si on remonte à l'origine des cellules on trouve toujours un élément d'un même tissu, le tissu conjonctif.

C'est forts de tous ces arguments, que certains auteurs émettent l'hypothèse que le système réticulo-endothélial pourrait être à la base de l'unicisme embryogénétique et Ferrata en particulier a rajeuni l'unicisme de Dominici en décrivant une cellule conjonctive sanguine absolument indifférenciée — l'hémohistioblaste — comme souche de tous les globules du sang. Il situe son origine dans le système réticulo-endothélial, admet qu'elle produit d'une part les érythrocytes et d'autre part les hémocytoblastes ou cellules primordiales à triple potentiel : lymphoïde, myéloïde, monocyttaire et que dans les cas pathologiques, suivant les conditions ou indifféremment elles se développent dans un seul sens, créant des leucémies lymphoïdes, myéloïdes ou monocytiques, le maximum de cet unicisme récessif étant atteint dans la leucémie aiguë où la cellule primordiale fait son apparition.

Pour conclure : trialisme morphologique et unicisme phylogénétique nous semblent l'opinion la plus vraisemblable.

Dans les états pathologiques des organes hématopoïétiques, les leucémies à monocytes constituent une

modalité autonome au même titre que la leucémie myéloïde ou lymphoïde, l'expression embryonnaire de ce groupe d'affections étant atteinte dans la leucémie aiguë.

VII

DIAGNOSTIC

Chemin faisant nous avons vu combien peuvent être variables et peu caractéristiques les signes cliniques des leucémies à monocytes et combien plus précis sont les stigmates hématologiques de la maladie. Nous avons enfin rappelé l'existence de cas où les examens du sang eux-mêmes peuvent présenter des difficultés d'interprétation et où seulement l'étude microscopique des pièces anatomiques peut révéler la véritable nature de l'affection. C'est dire que le problème du diagnostic est loin d'être facile et que pour le résoudre on doit parcourir 3 étapes :

- a) *l'étape clinique* dans laquelle par discernement des signes et de leur association on peut être conduit vers l'hypothèse d'état leucémique ;
- b) *l'étape hématologique* d'importance capitale car elle affirme la leucémie et indique sa nature ;
- c) *l'étape anatomo-pathologique* complémentaire (biopsie ganglionnaire, ponction de la moelle des os, du foie) qui sert à la confirmation du diagnostic dans les cas difficiles et parfois

donne la solution du problème que les étapes précédentes se sont montrées insuffisantes à trouver.

Nous étudierons d'abord les affections générales avec hémorragies multiples, ensuite les affections générales avec une seule hémorragie et celles qui ne s'accompagnent d'aucune hémorragie ; nous passerons ensuite en revue les affections bucco-pharyngées et nous terminerons par les affections qui s'accompagnent de splénomégalie et d'hypertrophie ganglionnaire.

A. — Affections fébriles avec hémorragies multiples.

a) *Le purpura infectieux hémorragique* est de beaucoup l'affection qui ressemble le plus cliniquement à la leucémie à monocytes dans la forme rapide de ces dernières surtout quand la rate et les ganglions n'ont pas encore eu le temps d'acquérir un certain volume. Les phénomènes hémorragiques en effet : purpura, gingivorragie, épistaxis, parfois hémorragie gastrique, rénale, etc... sont communs aux 2 affections ; la fièvre, l'atteinte rapide de l'état général sont à peu près les mêmes dans les 2 cas. Les seuls signes qui peuvent cliniquement les différencier sont — en faveur de la leucémie — la pâleur et l'anémie plus marquées, l'angine plus fréquente, les hémorragies des muqueuses surtout gingivales plus importantes que celles cutanées.

C'est pourquoi dans tout syndrome infectieux purpurique avec hémorragies multiples dont on ignore la cause il faut tout d'abord faire un examen de sang à un triple point de vue :

1^o au point de vue de la coagulation : recherche du temps de coagulation *in vitro*, de la rétraction du caillot, du temps de saignement et des plaquettes ; modifications identiques dans les 2 affections ;

2^o du point de vue cytologique, dans le purpura infectieux la diminution du nombre des globules rouges qui sont autour de 3.000.000 par mmc. ne devient importante que si les hémorragies sont profuses et très abondantes. Parfois il s'associe une leucocytose modérée 20.000 globules blancs par mmc., mais toujours à type de polynucléose avec ou sans adjonction de quelques myélocytes et hématies nucléées. Ce sont là des caractères bien différents, comme nous le voyons, de ceux des leucémies à monocytes ;

3^o au point de vue bactériologique, l'hémoculture est toujours négative dans les leucémies à monocytes alors qu'elle est parfois positive dans les purpuras septicémiques.

Cette entité morbide n'est d'ailleurs qu'un syndrome que l'avenir permettra de dissocier étiologiquement.

b) *Les autres variétés de purpura* prêtent moins à confusion, toutefois nous avons relevé dans quelques

observations que des éruptions purpuriques s'étaient accompagnées de douleurs articulaires; le diagnostic de purpura rhumatoïde aurait donc pu se poser.

c) *Les septicémies hémorragiques* peuvent revêtir l'allure hémorragique : les septicémies méningococciques, les streptococcies, infections puerpérales, pneumococcies, variole, fièvre typhoïde, etc... Dans tous ces cas les caractères hématologiques sont les mêmes que dans le purpura infectieux servant à trancher le diagnostic; quant à l'hémoculture elle prendra ici toute sa valeur diagnostique.

d) *Le scorbut* : dans cette affection le syndrome hémorragique, qui comme dans la leucémie prédomine aux gencives, peut s'accompagner de fièvre et d'une altération marquée de l'état général. L'examen du sang fait le diagnostic car dans le scorbut les modifications cytologiques sont insignifiantes : lymphocytoses légères n'excèdent pas 50 %, sans formes anormales (Heitz, 1914).

e) *L'hémophilie*, dont le tableau clinique s'en rapproche par les tendances hémorragiques, mais le sang est cytologiquement normal, la coagulation *in vitro* est très retardée, alors que le temps de saignement est normal.

f) *L'anémie pernicieuse*, qui peut être fébrile et s'accompagner soit passagèrement au moment d'un épisode aigu, soit à sa période terminale, d'hémorragies multiples et de purpura; on peut même voir l'anémie et les phénomènes hémorragiques évoluer ensemble,

sans qu'on puisse toutefois rattacher l'état anémique à la déglobulisation due aux hémorragies.

Ces cas d'anémie pernicieuse se distinguent des anémies au cours des leucémies à monocytes par la formule sanguine ; en effet, la diminution des érythrocytes est considérable, 1.500.000 par mmc. alors que le chiffre des globules blancs est quasi-normal. On trouve des signes de régénération des globules rouges.

g) *L'anémie aplastique* a son évolution plus aiguë que celle de l'anémie pernicieuse commune et s'accompagne plus souvent d'hémorragies. Mais c'est surtout le critérium hématologique qui peut se trouver d'interprétation difficile parce que l'anémie aplastique s'accompagne d'une inversion de la formule leucocytaire analogue à celle des leucémies à monocytes et caractérisée par une mononucléose à 60-90 %. Evidemment ces mononucléaires sont de petits lymphocytes ou de moyens mononucléaires normaux. Il n'y a pas de stigmates de régénération érythrocytaire à l'opposé des leucémies à monocytes où ces signes sont habituels.

Dans ces cas d'anémie, pour peu qu'il manque l'augmentation de volume de la rate et des ganglions le diagnostic clinique et même hématologique avec la leucémie à monocytes devient malaisé et nous avons vu qu'on décrit une forme anémique de cette leucémie. Mercklen et Wolf font remarquer que souvent dans les anémies graves il existe une prolifération du système réticulo-endothélial et se demandent s'il ne faudrait pas rapprocher ces anémies à évolution aiguë des réticulo-endothélites aleucémiques, surtout qu'on peut voir

dans certains cas — anémie grave postnéoplasique ou saturnine — des décharges monocytaires.

B. — Affections fébriles septicémiques sans hémorragie.

Le diagnostic devient encore plus difficile lorsque la leucémie à monocytes revêt l'allure d'une affection générale septicémique ne s'accompagnant pas d'hémorragie ; remarquons tout de suite que le fait est rare. Toutefois il arrive que l'état fébrile soit seul en cause pendant quelques jours et que les phénomènes hémorragiques n'apparaissent que plus tard. Si l'on se rappelle que dans ces formes les ganglions peuvent ne pas être augmentés de volume et que la rate n'est pas plus volumineuse que dans les diverses septicémies, on comprend combien le diagnostic est malaisé si l'on ne songe pas à faire un examen du sang.

a) *La fièvre typhoïde* associée souvent à un syndrome d'anémie grave ; mais leucopénie avec mononucléose.

b) *La granulie* avec température à 40°, anémie et même rate augmentée de volume.

c) *L'endocardite infectieuse* et particulièrement l'endocardite maligne à évolution lente et parfois de diagnostic difficile car c'est une septicémie à température haute s'accompagnant d'altération de l'état général, d'anémie et de splénomégalie. D'autre part l'étude hématologique montre des chiffres leucocytaires pouvant atteindre 30 à 40.000 globules blancs par mmc. avec monocytémie. Mais il manque les autres signes de la leucémie à monocytes alors que le sujet, ancien rhumati-

sant, présente une atteinte cardiaque. L'hémoculture peut être positive au streptocoque viridans.

d) *Enfin les formes graves d'autres septicémies* comme : variole, fièvre de Malte, Kala-azar au cours de l'évolution desquelles il existe des poussées monocytémiques.

Il nous semble utile de répéter combien ces faits sont importants au point de vue doctrinal ; peut-être est-ce leur étude qui permettra un jour de pénétrer la nature intime de la leucémie à monocytes et aussi des autres leucémies.

Quoi qu'il en soit au point de vue clinique pur on conviendra que ces affections viennent compliquer étrangement le diagnostic déjà si difficile des leucémies à monocytes.

C. — Affections fébriles mono-hémorragiques.

Ces formes entraînent aussi de nombreuses causes d'erreurs car cette hémorragie unique oriente le médecin à la recherche d'une affection purement locale. C'est ainsi que l'apparition d'une épistaxis isolée, d'une métrorragie, d'une hématurie peut faire errer le diagnostic jusqu'à l'apparition d'autres signes.

D). — Affections bucco-pharyngées.

L'importance de l'angine et de la stomatite est telle dans la leucémie à monocytes, que Mercklen et Wolf en font un symptôme constant de l'affection, et en

effet, rares sont nos observations où ces phénomènes font défaut. Souvent l'attention est attirée d'emblée sur la gorge et ainsi on pose des diagnostics différents tels que :

a) *La diphtérie maligne* qui donne le change par la gravité de son état général, par sa pâleur, fétidité de l'haleine, adénopathies cervicales, mêmes phénomènes hémorragiques. Mais dans les angines des leucémies on ne trouve jamais le bacille de Loeffler, la flore microbienne étant banale.

b) *L'angine de Vincent*, angine ulcéreuse fuso-spirillaire qu'on retrouve le plus fréquemment. Mais cette association microbienne est habituelle dans toutes les angines ulcéreuses, voire même dans toutes les ulcérations buccales.

c) *Les angines à monocytes méritent une place à part* elles sont intitulées encore par P. Chevalier « adénolymphoïdites aiguës, bénignes avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose » et se caractérisent par : adénopathies cervicales pouvant diffuser, angines avec grosse hypertrophie amygdalienne, état général atteint et fièvre autour de 39°, enfin rate augmentée légèrement de volume. L'examen du sang montre une leucocytose à prédominance monocyttaire, 50 à 60 %, avec parfois présence de quelques myélocytes et cellules souches. On décrit même de véritables formes pseudoleucémiques de ces angines mais la tendance hémorragique est toujours moindre, l'état général est meilleur, la guérison est la règle.

E. — Affections splénoganglionnaires.

Ce sont celles où le diagnostic clinique de leucémie ne présente pas de grosses difficultés et où l'étude hématologique prend toute son importance.

a) *La leucémie lymphoïde* : le diagnostic ne se pose presque pas dans les formes typiques. Les ganglions hypertrophiés à allure tumorale et compressive, le petit volume de la rate et du foie s'opposent d'emblée à la splénomégalie isolée ou associée à une adénopathie modérée dans les leucémies à monocytes ; de même l'état général est infiniment moins touché, tout au moins au début, les hémorragies sont beaucoup plus rares. Le diagnostic apparaît plus difficile dans les cas de leucémies lymphoïdes frustes ou à prédominance splénique ou dans les formes à évolution rapide. Dans tous ces cas l'examen du sang est le critérium du diagnostic, il montre dans les leucémies lymphoïdes des leucocytoses souvent considérables, 200 à 400.000 globules blancs par mmc., avec augmentation énorme des lymphocytes, 80 à 95 %, donnant aux frottis leurs aspects classiques de monotonie. Il coexiste des signes d'anémie, mais qui, le plus souvent, est aplastique.

b) *Les lymphadénies aleucémiques*, qu'il s'agisse de lymphomatose, de tuberculose ganglionnaire, de lymphadénie infectieuse, sont d'un diagnostic relativement aisé. Plus intéressant apparaît le diagnostic de la *lymphogranulomatose*, surtout au cours de ses poussées pseudoleucémiques, hémorragiques, purpuriques,

anémiques et fébriles. Mais déjà l'aspect clinique des malades avec leurs énormes hypertrophies ganglionnaires, les divers troubles témoignant d'une compression médiastinale, intra-abdominale, le prurit, etc... font écarter le diagnostic de leucémies à monocytes et d'ailleurs l'examen du sang montre qu'il s'agit de leucocytoses moyennes, 15 à 25.000 globules par mmc., avec polynucléose et parfois augmentation de la proportion des éosinophiles (5 à 10 %).

Toutefois, on observe dans quelques cas des réactions gigantomaculaires et des poussées monocytaires témoignant de l'existence d'une certaine similitude entre les réactions réticulo-endothéliales des leucémies à monocytes et celles qu'on observe dans quelques cas de lymphogranulomatose. Enfin, si un doute sur le diagnostic persiste, la biopsie d'un ganglion avec sa réaction scléreuse, son infiltration leucocytaire polymorphe et la présence de cellules gigantesques à noyaux multiples décrites par Sternberg, le fait disparaître.

c) *La leucémie myéloïde*, c'est certainement le diagnostic le plus difficile à faire cliniquement car en effet les analogies sont fréquentes et surtout dans les 2 affections la rate et le foie sont hypertrophiés et s'accompagnent d'une petite hypertrophie ganglionnaire. Mais dans la leucémie à monocytes la coexistence d'adénopathies est beaucoup plus fréquente, la rate est moins volumineuse, l'état général est plus atteint, la fièvre plus habituelle et surtout les hémorragies beaucoup plus fréquentes. Enfin, la tendance

aux poussées aiguës avec transformation d'un état chronique en état aigu est presque la règle à tel point que lorsque chez un leucémique on assiste à un processus évolutif qui ne relève pas d'une infection intercurrente on est en droit de songer à la leucémie à monocytes. Le vrai moyen de diagnostic reste l'étude du sang qui dans les leucémies myéloïdes montre une leucocytose énorme, les chiffres de 300.000 à 500.000 globules blancs par mmc. sont en effet habituels et ceux au-dessous de 50.000 constituent l'exception. L'élément prédominant est le granulocyte qu'on trouve à tous les stades d'évolution du myéloblaste au polynucléaire en passant par le promyélocyte et myélocyte. Les chiffres des globules rouges oscillent autour de 3.000.000 et les signes de régénération des globules rouges existent, bien que moins accentués que dans les leucémies à monocytes.

Mais la limite entre ces 2 leucémies n'est pas tranchée et nous avons vu qu'il existe des formes mixtes : leucémies myéloïdomonocytiques, des formes à poussées myéloïdes au cours de l'évolution des leucémies à monocytes ou inversement. C'est à propos de ces coexistences que l'on discute encore sur : les rapports entre les monocytes et les myélocytes, entre leurs tissus d'origine et aussi entre leur cause.

VIII

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

La leucémie à monocytes nous apparaît comme une maladie ayant une évolution fatale et dans son ensemble cette évolution est plus grave et plus rapide que celle des autres leucémies.

Bien des traitements ont été tentés pour la combattre, mais comme d'ailleurs dans toutes les autres leucémies un seul s'est montré particulièrement efficace, non pas pour guérir la maladie, mais pour faire bénéficier les malades d'une prolongation de vie parfois de plusieurs années, c'est la radiothérapie.

Elle doit être mise en œuvre dès le diagnostic posé et alors on voit des rates d'un volume considérable régresser progressivement, jusqu'à retrouver les dimensions normales, pendant que l'état général se relève, que le malade reprend du poids et des forces.

Mais la surveillance hématologique du traitement doit être scrupuleusement répétée à la suite de chaque séance, car la chute des globules blancs s'opère parfois avec une rapidité surprenante et il est bon d'espacer les séances dès que l'on atteint le chiffre de

8.000 globules blancs par mmc. et de les supprimer à 5.000. On a noté une légère éosinophilie (5 à 10 %) durant les rémissions (Marchal).

Parallèlement on doit lutter contre l'anémie et il semble qu'actuellement on tient dans la méthode de Whipple associée aux extraits de muqueuse gastrique une arme puissante.

Malheureusement avec le temps la radiothérapie devient inopérante et au cours d'une poussée aiguë ces malades meurent.

IX

ÉTIOLOGIE QUELQUES CONSIDÉRATIONS

La leucémie à monocytes est une affection relativement rare si l'on en juge par le nombre des cas publiés ; cependant il est encore difficile de se rendre compte d'une manière exacte de sa fréquence, car beaucoup de cas sont encore étiquetés leucémie myéloïde ou lymphoïde et même certainement un grand nombre sont classées comme maladies infectieuses, de nature mal déterminée.

Une statistique exacte demande des recherches hématologiques aussi précises que possible et un discernement minutieux dans l'interprétation des images. Et s'il faut un argument pour cette hypothèse, le meilleur serait celui fourni par le fait que chaque année les cas publiés vont en augmentant, ce qui prouve non pas que la maladie est plus fréquente, mais simplement qu'elle commence à être mieux connue et plus judicieusement étudiée.

Des renseignements fournis par les observations publiées dans les divers pays, il ne semble pas que dans la leucémie à monocytes il y ait une prédisposi-

tion suivant la race et le pays. Le sexe masculin est nettement plus atteint ; sur 28 observations, dans 21 cas le sujet était un homme et seulement dans 7 cas il s'agissait d'une femme. L'affection semble plus fréquente entre 20 et 40 ans ; sur nos 28 cas, il s'agit seulement 2 fois d'enfants et 4 fois de sujets ayant dépassé 45 ans. Il ne semble pas non plus que les saisons aient une influence et on observe des cas à toutes les périodes de l'année.

Elle se développe souvent chez des gens dont les antécédents lointains sont peu chargés, survenant même chez des individus vigoureux et présentant l'apparence d'une bonne santé habituelle. Mais les cas ne sont pas rares où l'on trouve dans les antécédents immédiats une affection aiguë et surtout une affection buccale.

Quant à sa nature exacte nous l'ignorons. Tout a été dit sur la nature des leucémies mais aucune des théories émises, aucune des recherches expérimentales mises en œuvre ne sont arrivées à des résultats concluants ; c'est dire qu'encore aujourd'hui les avis sont partagés et il nous suffit de citer les conclusions de Jolly pour rappeler la complexité du problème : « Les leucémies confinent d'une part aux lymphadénies, aux processus malins, aux sarcomes lymphoïdes ; d'autre part par leurs formes aiguës elles donnent la main aux processus infectieux ou parasitaires ; leur pathogénie infectieuse est fort peu précise, leurs accointances avec les affections malignes sont discutables et fort mal étudiées ».

La leucémie à monocytes pose les mêmes problèmes que toutes les autres leucémies mais il existe certains faits qui — au moins à propos de cette leucémie spéciale — apportent de nouveaux arguments en faveur d'une origine infectieuse.

Nous allons voir quels sont ces faits, les discussions auxquelles ils ont donné lieu et les conclusions qu'on peut en tirer.

1° La leucémie à monocytes évolue comme une septicémie et — pour employer l'expression de Gilbert et P.-E. Weill — elle sent à plein nez l'infection; la fièvre élevée, l'atteinte extrême de l'état général, le syndrome hémorragique et même l'hypertrophie ganglionnaire et la splénomégalie, sont autant de signes justifiant cette opinion;

2° Beaucoup d'autres affections infectieuses et certaines parasitaires, les oreillons, le paludisme, le Kala-azar, la variole, le typhus exanthématique, la fièvre récurrente, la dysenterie amibienne, etc. s'accompagnent de monocytose et dans certaines, comme au cours de l'endocardite maligne, le chiffre des leucocytes peut être considérable, 20 à 40.000 par mmc., la rate est augmentée de volume et les examens histologiques montrent une prolifération endothéliale et réticulaire parfois considérable témoignant de la sensibilité du tissu histiomonocytaire aux infections.

Peut-on faire un rapport quelconque entre ces monocytoses infectieuses et les leucémies à monocytes? Certains auteurs pensent que oui; les leucémies à

monocytes représentent pour eux une réaction exagérée d'un tissu réticulo-endothélial — peut-être prédisposé — aux infections banales ou spécifiques. Mais si en effet le tissu réticulo-endothélial subit des modifications anatomiques sensiblement correspondantes à celles que l'on découvre dans les cas d'infections graves, la preuve — existence d'un germe qu'on obtient par culture des tissus atteints, ou du sang, ou par inoculation — n'a jamais été obtenue;

3^o Les angines et stomatites sont quasi la règle et le plus souvent très précoces. Comment expliquer leur fréquence et quelle est leur signification ?

Pour certains auteurs elles ne constituent qu'une coïncidence dont la fréquence s'explique facilement. La leucémie est une infection qui anéantit les moyens de défense de l'organisme, il n'est pas surprenant que les germes nombreux qui se trouvent dans la bouche aboutissent à créer ces lésions.

Pour d'autres cette précocité, cette fréquence et les caractères toujours les mêmes, ne peuvent pas être qu'un seul hasard. Les angines seraient la porte d'entrée, le chancre d'inoculation de la maladie. Et en allant plus loin encore ils cherchent le germe.

Certains auteurs et entre autres Dias, Fontanna constatant l'habituelle présence des spirilles se demandent s'ils ne font pas la liaison entre l'angine et la monocytémie et à ce propos ils rappellent l'observation (Sicard, 1918) d'un malade qui paraissait atteint de spirochétose ictéro-hémorragique et chez lequel l'autop-

sie montra l'existence d'une réaction leucémique aiguë avec présence de spirilles dans les organes. D'autre part ils font remarquer que dans de nombreuses affections à spirilles : angine de Vincent, fièvre récurrente, etc..., il y a de la monocytose et qu'enfin on observe des poussées de leucémie aiguë à la suite des injections d'arséno-benzènes ; ces poussées considérées comme toxiques seraient pour eux plutôt dues à la réactivation des tréponèmes.

En somme l'angine serait la porte d'entrée des spirilles qui agissent dans certains cas sur le système réticulo-endothélial, déterminant soit une simple monocytose, soit de véritables états leucémiques. Inutile de répéter que cette hypothèse, basée sur certains faits évidemment troublants, n'a reçu aucune vérification expérimentale.

4° Une autre angine dont l'étude fut récemment mise au point par P. Chevalier « l'angine à monocytes » pose aussi des problèmes intéressants.

Cette angine revêt parfois de véritables formes pseudo-leucémiques avec : angine, hypertrophies ganglionnaires, splénomégalie, leucocytose à prédominance monocytaire. Leur évolution seulement diffère, car dans la règle elles guérissent ; mais dans certains cas de mort on a pu pratiquer l'autopsie et on s'est aperçu de l'existence d'un degré d'hyperplasie réticulo-endothéliale.

Leur cause est ignorée ; infection spécifique ou banale, mais infection. En somme à la suite vraisemblable-

blement d'une infection on observe l'évolution d'une maladie qui rappelle en beaucoup de points — sauf la gravité — celle de la leucémie à monocytes. On peut se demander quels sont les rapports de ces 2 affections et si cette angine ne prédispose pas les sujets qui en sont atteints à un avenir redoutable. Combien d'entre eux payent le tribut à une leucémie à monocytes ou à la maladie d'Hodgkin ?

5° *Enfin nous rappelons ici la lymphogranulomatose.* — Bien que la nature de cette affection est encore discutée les arguments pour sa nature microbienne semblent se multiplier et beaucoup d'auteurs admettent qu'elle est due au bacille de Koch. Or, il existe des analogies entre la lymphogranulomatose, surtout dans ses formes pseudo-leucémiques et la leucémie à monocytes ; cette affection pouvant même présenter des poussées monocytaires considérables et révéler à l'autopsie l'atteinte du tissu réticulo-endothélial. Dans ces analogies on a cherché aussi, non pas l'identité des germes, mais de nature de ces 2 affections.

Par extension, la nature infectieuse est alors discutée pour tous les processus leucémiques et — évidemment toujours dans le domaine des suppositions — on arrive à penser que le nombre et la variété des cellules du sang dépendent de la partie atteinte du tissu réticulo-endothélial et que l'affinité pour telle ou telle partie est en rapport avec la nature de l'infection ; et alors on comprend que si une infection

puissante arrive à atteindre profondément le système réticulo-endothélial on peut assister a des états leucémiques mixtes, comme nous en avons vus au cours des leucémies monocytes, leucémies éminemment graves.

En somme hypothèses séduisantes, que nous avons jugé utile de détailler, car, n'est-ce pas grâce aux efforts incessants des esprits d'élite, pour résoudre les problèmes biologiques, que nous devons les plus belles découvertes de la médecine et de la science en général ?

OBSERVATIONS

A. — FORMES TYPIQUES MONOBLASTO-MONOCYTIQUES

a) *Formes aiguës.*

Observation de Reschand-Schilling (1913).

Le malade, E. Maurer, est âgé de 33 ans, marié.

Antécédents. — En 1908, il tombe d'un échaffaudage se fracturant une clavicule.

En 1909, chute de vélo, avec commotion cérébrale et contusion des côtes. Depuis, céphalée fréquente et vertiges. La dernière maladie débuta il y a six semaines par une stomatite accompagnée d'une asthénie très prononcée et de perte de l'appétit. Trois semaines plus tard, on relevait sur tout le corps de nombreuses taches ecchymotiques. Il y a six jours, le malade a plusieurs frissons et une épistaxis qui n'a pu être arrêtée que par tamponnement.

Le 2 mai 1913, le malade entre à l'hôpital. Son visage est d'une pâleur cireuse, le corps entier et surtout les cuisses et flancs sont recouverts de pétéchies de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un pois. Les gencives sont décolorées couvertes d'ulcérations et saignent légèrement au contact. On lui enlève les mèches utilisées pour le tamponnement de l'épistaxis, le saignement du nez reprend immédiatement.

Examen général. — Tout semble normal.

Urines : sont troubles, contenant des traces d'albumine, quelques cylindres granuleux et surtout du pus.

EXAMEN DU FOND DE L'ŒIL.

A droite : deux foyers hémorragiques adjacents à la papille.

A gauche : un gros foyer hémorragique péripapillaire.

EXAMEN DU SANG (3 mai).

Numération : Globules rouges 2.245.000 par mm³
 Leucocytes 15.000 —

Formule :

Neutrophiles 56 %	{	Myélocytes	1 %
		Promyélocytes	8 %
		Noyau en forme de bâtonnet ..	7 %
		Noyau segmentaire	40 %
Basophiles			0 %
Eosinophiles			0 %
Lymphocytes			42 %
Cellules d'irritation.....			2 %

Après plusieurs jours on fait un nouvel examen du sang :

Formule :

Neutrophiles 15,4 %	{	Myélocytes	0,2 %
		Promyélocytes	2,4 %
		Noyau en forme de bâtonnet ..	2,2 %
		Noyau segmentaire	10,6 %
Basophiles.....			0 %
Eosinophiles			0 %
Lymphocytes			12 %
Cellules d'irritation			0,4 %
Gr. mononucléaires et cellules de transition, 71,8 %	{	A noyau rond	7,4 %
		A noyau polymorphe ...	64,4 %

La formule sanguine suspecte et l'augmentation progressive du nombre de leucocytes font penser à une leucémie et imposent l'examen quotidien du sang.

D'autre part, le 15 mai apparaît une ulcération sur la joue

gauche et la partie correspondante de la gencive. Près de la commissure labiale droite, se forme une plaque de gangrène à tendance extensive. L'haleine est fétide, l'alimentation est difficile. Le malade urine 3.000 cmc. en 24 heures, les urines contiennent de l'albumine. La rate devient perceptible et palpable.

NUMÉRATION GLOBULAIRE (15 mai).

Globules rouges	1.200.000 par mm ³
Leucocytes	43.000 —

Formule :

Neutrophiles 14,6 %	{	Myélocytes	0 %
		Promyélocytes	1,2 %
		Noyau en forme de bâtonnet ..	0,2 %
		Noyau segmentaire	13,2 %
Eosinophiles			0,2 %
Lymphocytes			10,4 %
Gr. mononucléaires et cellules de transition, 74 %.....	{	A noyau rond	14,4 %
		A noyau polymorphe ...	59,6 %

Le 19 mai : La température est à 36°8, le pouls à 132, le malade perd ses urines.

Numération globulaire :

Globules rouges.....	920.000 par mm ³
Leucocytes.....	56.000 —

Le malade meurt le 20 mai, en coma.

PROTOCOLE D'AUTOPSIE.

a) Examen macroscopique :

Sur la peau des membres supérieurs, comme sur la poitrine et abdomen il existe de nombreux éléments papuleux arrondis allant jusqu'à la grosseur d'une lentille. Les cuisses et flancs présentent de nombreuses suffusions sanguines.

Le cœur est normal, les *poumons* adhèrent au grill costal et

laissent voir à leur partie inférieure des foyers hémorragiques. La *rate* est hypertrophiée, recouverte de membranes fibrineuses. A la coupe, sa pulpe apparaît de couleur rouge fraise, les follicules ne peuvent pas être différenciés. Les *surrénales* sont augmentées de volume, leur structure est méconnaissable. Sur le *mésocolon* on aperçoit de nombreuses ulcérations ovalaires entourées de collerettes pigmentaires. Le *foie* est un peu augmenté de volume, surchargé en pigments ferriques. Les *reins* sont un peu gros et pâles. La *moelle osseuse* est rouge grisâtre, comme du bouillon au niveau des côtes, rouge brun grasseuse au niveau du sternum.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Peau : Les éléments papuleux sont bourrés de cellules mononucléaires avec par endroit des cellules à noyau polymorphe, à disposition péricapillaire. Leur protoplasma est faiblement basophile.

Moelle osseuse, jeune : Il y a un début de transformation en tissu myéloïde, avec très peu d'érythropoïèse. Dans les vaisseaux on rencontre surtout des grands mononucléaires et des formes de transition. La réaction des oxydases est positive pour les cellules myéloïdes, toujours négative pour les grands mononucléaires.

La rate : On y trouve de nombreuses cellules du type splénocyte avec réaction des oxydases négative, quelques lymphocytes normaux. La pulpe est bourrée d'érytrophages et d'innombrables grands mononucléaires.

Les ganglions mésentériques sont noirâtres. Le tissu interfolliculaire est transformé en tissu myéloïde avec réaction des oxydases fortement positive, par contre dans les vaisseaux et travées cellulaires les grands mononucléaires sont innombrables et ne donnent pas la réaction des oxydases.

REMARQUES.

SCHILLING, cite relativement à ce cas l'opinion de deux hématologistes notoires : PAPPENHEIM et NAEGELI, opinions qui nous semblent intéressantes à reproduire.

PAPPENHEIM, conclut à une monocytose très accentuée due à une augmentation des formes de transition du type lymphatique.

NAEGELI, reconnut l'existence de très nombreuses cellules mononucléaires typiques, avec formes de transition et se demanda si ce cas ne rentrerait pas dans le cadre d'une leucémie particulière « Leucémie à formes de transition ».

Voici les conclusions de SCHILLING :

Nous considérons notre cas de leucémie aiguë à grands mononucléaires et formes de transition ou « Splénocytes » comme une véritable « leucémie à splénocytes ou leucémie à formes de transition ».

Elle constitue un nouveau type de leucémie à côté de celles myéloïdes et lymphoïdes et de ce fait, nous pensons que la théorie de l'autonomie des « grands mononucléaires et des formes de transition » reçoit un appui considérable.

Observation de Mercklen et Wolf (1927.)

Sujet malade depuis trois mois, entré dans le service en décembre 1925 pour fatigue très prononcée, douleurs articulaires, état fébrile, frissonnement. La peau et les muqueuses sont d'une pâleur cireuse, la rate est augmentée de volume ; dans les urines on trouve de l'albumine et des cylindres. Au bout de trois jours, apparaît une stomatite d'abord ulcéreuse et ensuite nécrotique qui s'étend à l'arrière-gorge et au larynx. Enfin, apparaît du purpura, des signes méningés discrets, un ictère rapidement progressif. Les hémocultures sont négatives et le malade meurt 15 jours après son arrivée à l'hôpital.

EXAMEN DU SANG.

	12/25	8/1/26	11/1/26
Globules rouges par mm ³	2.100	1.760	1.600
(en millions)			
Leucocytes par mm ³	20.500	43.000	35.000
Plaquettes —	41.000	—	23.000
Hémoglobine %	—	30	28
Myélocytes %	1	—	0
Monoblastes et monocytes %	71	—	81
Cellules Ferrata %	14	—	18
Lymphocytes %	14	—	1
Hématies nucléées p. 100 globules blancs	14	—	

Anisocytose, poikilocytose et polychromatophilie.

AUTOPSIE.

A l'examen macroscopique, leucémie aiguë probablement à monocytes ou monoblastes, splénomégalie, stomatite et laryngite ulcéro-membraneuses, subictère, broncho-pneumonie.

A l'examen microscopique, prolifération diffuse du tissu réticulé dans les ganglions, la rate et la moelle, hyperplasie des endothéliums, des sinusoides spléniques. Métaplasie monocytoïde de la moelle osseuse ; pas de lésions du système Kupfférien.

Observation de John-W-Orr (1933).

Le malade âgé de 71 ans, tapissier, consulte le 18 avril pour amaigrissement notable, pâleur et asthénie. Trois semaines auparavant, il fut obligé de s'aliter à cause d'un état grippal, il y a 4 jours, diarrhée intense.

A l'examen, on trouve un foie augmenté de volume, une rate non palpable. Présence du sang dans les selles, sans que l'examen radiologique révèle des lésions du tractus digestif. Etat fébrile, irrégulier.

Le malade meurt cachectique et anémique dans le courant du mois de mai.

EXAMEN DU SANG.

Date 1932	14/4	23/4	9/5	10/5	19/5	20/5
Gl. r. (millions par mm ³).	2,68	1,96	—	1,88	1,50	—
Leucocytes	35.200	4.004	18.800	6.200	140	—
Taux d'Hgb. %.....	54	40	—	36	26	—
Valeur glob.....	1	1,05	—	1	0,9	—
Polynucléaires %	12	11	21	—	2	4
Lymphocytes	8	33	15	—	4	6
Monocytes	80	44	53	—	88	84
Lymphomonocytes	0	12	11	—	6	8

AUTOPSIE.

Examen macroscopique : Ecchymoses à la surface du péricarde, de la rate et du foie. Ces organes contiennent des pig-

ments ferreux. Nodules leucémiques à la surface cardiaque.

Examen microscopique : Semblable au cas précédent.

REMARQUES.

La présence du pigment ferreux dans le protoplasma des monocytes est interprété par John W. Orr, comme un signe de rapprochement entre ceux-ci et les cellules du tissu réticulo-endothélial.

Dans les deux cas, il remarque aussi un état de dégénérescence des glandes thyroïdes avec évolution scléro-atrophique et se demande s'il est en présence d'une simple coïncidence, ou si ces modifications anatomo-pathologiques répondent à une même étiologie que celle de la leucémie.

Observation de Coke (1931).

Il s'agit d'un homme âgé de 19 ans, policier français de bonne santé jusqu'en août 1930. Sa famille lui avait attiré l'attention sur sa pâleur qui allait en s'accroissant les deux derniers mois.

Le 2 septembre 1931, état fébrile, 100° F. il était pâle, a eu plusieurs épistaxis, les gencives saignaient facilement, elles étaient tuméfiées, les amygdales étaient augmentées de volume.

A l'examen : rate hypertrophiée dépassant d'environ 3 pouces le rebord costal. Les ganglions n'étaient pas augmentés de volume.

EXAMEN DU SANG.

Globules rouges.....	1.200.000 par mm ³
Leucocytes.....	49.800 —
Hémoglobine	22 %
Val. glob.	0,9

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.....	4 %
Lymphocytes	9 %
Monocytes	87 %

Réaction de l'oxydase négative.

Mort le 12 septembre.

L'autopsie n'a pas été pratiquée.

Observation de G. Invernizzi (1931).

Il s'agit d'un jeune homme âgé de 27 ans, très pâle qui depuis une semaine s'est alité pour état fébrile oscillant entre 38° et 38°5. Il avait des épistaxis fréquentes et une stomatite hémorragique très accentuée. Enfin se plaignait de douleurs rhumatoïdes. Sur le thorax et l'abdomen on aperçoit de nombreuses taches hémorragiques enfin, des hématomes au niveau des points d'appui dans le lit, sacrum, talons. Aussi, vaste hématome occupant toute l'orbite droite infiltrant les tissus palpébraux et rétro-bulbaires. Les gencives sont couvertes, en partie, d'ulcérations saignant très facilement. Les ganglions cervicaux sont légèrement augmentés de volume, aussi micropolyadénopathie inguinale. La rate dépasse d'un travers de doigt le rebord costal. A l'auscultation du cœur on entend un souffle anorganique. Les selles sont noirâtres contenant du sang. A remarquer que déjà depuis un mois ce malade était pâle, fatigué et avait eu de nombreuses épistaxis et des gingivorragies. Le matin même de cet examen ce malade est mort d'apoplexie cardiaque.

EXAMEN DU SANG.

Globules rouges.....	1.400.000 par mm ³
Leucocytes.....	70.000 —

Formule leucocytaire :

Neutrophiles.....	3,5 %
Eosinophiles	0,5 %
Hémohistioblastes	2 %
Lymphocytes	9 %
Monocytes	85 %

L'épreuve du lacet fut positive, le temps de saignement prolongé, le temps de coagulation presque normal. Il n'y a pas eu d'examen anatomique.

Observation de T. Castellano (1931).

Femme âgée de 45 ans qui depuis un an se sent très fatiguée, débile et présente des perturbations menstruelles caractérisées par des ménorragies. Depuis 15 jours aggravations ; apparition d'une céphalée intense, une diarrhée muco-sanglante dans laquelle la recherche des amibes est négative, enfin douleurs dans l'hypocondre droit et apparition d'un état fébrile.

Examen 1^{er} août 1931, malade d'une pâleur blafarde avec cyanose des extrémités ; prostrée pouvant à peine bouger. Sa température oscille autour de 39°, le pouls est à 110, la respiration 35 mouvements par minute. La bouche est difficile à examiner car trismus, mais on aperçoit les gencives tuméfiées et saignantes. Les téguments sont couverts d'ecchymoses, le foie très douloureux déborde de 4 travers de doigt le rebord costal, la rate est volumineuse, 16 cm. de largeur, 10 cm. de hauteur.

EXAMEN DU SANG.

	1 ^{er} examen	2 ^e examen
Globules rouges	2.000.000	1.400.000
Leucocytes	93.400	79.800
Hémoglobine %	43	30
Valeur glob.	0,74	1,07
Neutrophiles %	4	3
Eosinophiles	0,5	0,5
Lymphocytes	5	2
Monocytes	39	18
Hémocytoblastes	12,5	28
Monoblastes	12	29
Cell. Rieder à type mono- cytoïde	25	19
Plaquettes	71.000	

Anisocytose, poikilocytose, quelques normoblastes.
L'autopsie n'a pas été pratiquée.

Observations de John Lawrence (1931).

1^{er} CAS.

Il s'agit d'un homme instituteur admis le 11 mai 1929 pour douleurs gingivales et du voile du palais. Ces troubles sont apparus à la suite de l'ablation des amygdales, pratiquée un mois avant. Dans ses antécédents on trouve des poussées de rhumatisme articulaire aigu, dont la dernière en août 1929. Mais déjà depuis 6 mois, ce malade a remarqué qu'il perdait ses forces et qu'il maigrissait progressivement.

A l'examen, on est frappé par sa teinte pâle cireuse. On trouve quelques adénopathies cervicales et axillaires ; dans la bouche tuméfaction maxillaire droite, œdème de la gencive inférieure, enfin l'existence d'un tissu sphacélique au niveau des 2^e et 3^e molaires supérieures droites. Le foie est palpable, la rate n'est pas augmentée de volume. Dans les urines, présence d'albumine et de cylindres granuleux. Le frottis du tissu sphacélique montre de nombreux spirochètes, l'hémoculture est négative. La température oscille entre 37°5 et 39°5. Il sort après 37 jours pour revenir le 24 décembre en très mauvais état, la température étant très marquée et se plaignant de douleurs violentes dans l'hypocondre droit. Le corps était couvert de pétéchies, il présentait des adénopathies multiples, un foie débordant de presque 10 centimètres les fausses côtes, alors que la rate n'était que légèrement augmentée.

Il meurt au bout de 8 jours.

2^e CAS.

Femme âgée de 61 ans qui entre dans le service le 25 juillet 1930, pour faiblesse générale. 7 mois auparavant elle a eu une infection de l'oreille droite et depuis son état général est assez mauvais, elle a maigri de 35 kilos en quelques mois et d'autre part elle a remarqué un gonflement de l'abdomen.

A l'examen cette femme est très maigre, pâle ; dans l'hypocondre gauche on trouve une tumeur volumineuse dure, ferme s'étendant jusqu'à l'ombilic, elle correspond à la rate. De même le foie est légèrement hypertrophié. Sous l'influence du traite-

ment par les rayons X, la rate diminue considérablement de volume, la malade se sentant très améliorée. Elle sort et on la perd de vue.

Une ponction de la moelle osseuse a démontré un état d'hyperplasie avec infiltration par des cellules jeunes non différenciées.

3^e CAS.

Il s'agit d'un garçon âgé de 13 ans qui est vu pour la première fois le 2 août 1930 pour douleurs dans la gorge, qui semblent avoir débuté 15 jours avant.

A l'examen on remarque le gonflement du cou accompagné d'adénopathies sous-maxillaires et aussi inguinales. Les gencives sont tuméfiées, elles saignent facilement et présentent par place des parties sphacélées. La peau est couverte de petites taches purpuriques, la rate dépasse de 11 cm. le rebord costal, le foie est normal. Dans les urines présence d'albumine, de cylindres et de globules rouges. L'hémoculture est négative, le temps de coagulation 4 minutes, le temps de saignement 11 m. 5, la rétraction du caillot se fait au bout de 72 heures. Il meurt le 17 août à la suite de saignement profus des gencives et de la muqueuse nasale.

A l'autopsie, la rate pèse 360 gr. elle est ferme, élastique, recouverte de taches laiteuses. A la coupe coloration jaune sale avec architecture méconnaissable. L'examen microscopique montre une énorme infiltration avec des cellules lymphocytes et surtout de nombreux grands mononucléaires. Le foie pèse 1.470 gr. il est plus pâle que d'habitude, jaune grisâtre à la coupe avec espaces portes remplis par de grandes cellules mononucléaires. Les ganglions de 1 cm. à 5 cm. de largeur, de coloration jaune verdâtre, sont bourrés de monocytes contenant des débris phagocytés et du pigment. La moelle osseuse est aussi hyperplasiée, pâle, riche en monocytes et monoblastes ; enfin à la surface des méninges et dans l'hypophyse on trouve des infiltrats riches en cellules monocytoides.

Voici l'étude du sang dans ces 3 cas :

CAS 1.

Date	Globules rouges en millions par mm ³	Hémoglobine %	Globules blancs par mm ³	Neutrophiles %	Lymphocytes %	Monocytes %
—	—	—	—	—	—	—
11 nov. 1929	3.228	58	15.420	—	—	—
15 —	3.205	57	17.400	11,5	10,5	78
19 —	3.130	55	19.820	16	14	70
25 —	3.810	63	28.720	15	12	75,5
29 —	3.080	55	39.760	—	—	—
30 —	—	—	36.300	11	2	79
3 déc. 1929	2,76	55	41.040	10	6	83
4 —	—	—	46.200	11	8	76
6 —	2,6	50	40.200	8,5	4	86
8 —	2,51	50	—	—	—	—
10 —	2,73	58	25.460	13	5	79
14 —	2,42	55	23.960	20	8	70
17 —	2,97	58	31.960	24	10	63
2 janv. 1930	2,26	45	47.550	5	11	69
8 —	—	—	—	—	—	—

CAS 2.

Date	Globules rouges en millions par mm ³	Hémoglobine %	Globules blancs par mm ³	Polynucléaires			Lymphocytes %	Monocytes %	Myélocytes %
				Neutrophiles %	Eosinophiles %	Bas. philes %			
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25 juill. 1930	3,75	65	18.300	42,5	0	0,5	10,5	33,5	13
26 —	—	—	16.600	50	0,5	1	11	30	6,5
28 —	—	—	19.100	36	1	1	9	37	11
30 —	—	—	20.000	49	0,5	0	9	33,5	8
2 —	—	—	15.900	47,5	1	1,5	9	31,5	8,5
7 —	—	—	13.350	40,5	1,5	2	11	37,5	4
13 —	3,23	60	—	—	—	—	—	—	—
16 —	—	—	8.100	23	1,5	3	15,5	51,5	5,5
20 —	2,9	60	15.200	40,5	0	1	8	46	4,5
22 —	—	—	15.400	34,5	0	0,5	10	47	8
25 —	3,13	65	10.800	49	9	1	10	35,5	3,5
2 août 1930	4,03	60	11.400	44	0	2	10,3	37,4	6,3
20 —	3,07	67	12.950	48,5	0	0,5	8,5	37,5	2,5

CAS 3.

Date		Globules rouges en millions par mm ³	Hémoglobine %	Globules blancs par mm ³	Neutrophiles %	Lymphocytes %	Monocytes %	Myélocytes %	Cellules de transition %
2 août 1930	...	3,41	50	188.700	13	6	68	7	6
3	— ...	—	—	107.000	—	—	—	—	—
4	— ...	2,98	50	57.600	7,5	11	66	6,5	1,5
5	— ...	3,05	50	72.400	—	—	—	—	—
6	— ...	2,9	50	73.400	—	—	—	—	—
7	— ...	2,7	47	89.500	5,5	1,5	80,5	8,5	0
8	— ...	2,65	45	64.200	—	—	—	—	—
9	— ...	2,88	45	30.700	15	2	74,5	1,5	3
11	— ...	2,55	40	39.800	6	5	78,5	5,5	2,5
12	— ...	2,06	40	46.800	—	—	—	—	—
13	— ...	1,9	35	18.800	—	—	—	—	—
14	— ...	1,92	35	29.250	5,5	4,5	83,5	3,5	0
15	— ...	1,24	25	77.800	3	8,5	78,5	5,5	1
16	— ...	1,36	23	38.600	—	—	—	—	—
17	— ...	1,14	20	118.200	16	3,5	80,5	0	0

**Observations II de Ewald, III de Frehse,
IV de Henning (1921).**

II

Homme âgé de 32 ans ayant eu, trois ans auparavant, une fièvre paratyphoïde.

A son entrée, ce malade présentait une température entre 38° et 38°5. Il se plaignait de dysphagie et de céphalée. Il était dyspnéique ; ses urines étaient rouges sanglantes.

A l'examen : On était en présence d'un malade en état de dénutrition. La peau et les muqueuses étaient décolorées, pâles. Sur la cuisse gauche on voyait de nombreuses pétéchie. Dans la bouche, les gencives étaient couvertes d'ulcérations saignant facilement, la gorge était rouge. Les ganglions des chaînes sous-

maxillaires étaient gros, douloureux, de même les ganglions des autres aires ganglionnaires. La rate et le foie hypertrophiés, se palpaient facilement. Dans les urines, on trouvait de l'albumine, du pus et du sang. On pratiqua une hémoculture qui fut négative.

L'évolution fut très rapide. Les hémorragies des muqueuses devinrent de plus en plus abondantes accompagnées d'une température qui oscillait autour de 40°.

Le malade mourut dans un syndrome d'infection généralisée à forme hémorragique.

EXAMEN DU SANG :

Numération globulaire :

Globules rouges.....	1.480.000	par mm ³
Leucocytes	139.500	—
Plaquettes	118.000	—
Taux d'hémoglobine.....	27 %	

Formule :

Neutrophiles	1,5 à 5 %
Eosinophiles	0,5 %
Basophiles	0,3 %
Lymphocytes	6 à 9,5 %
Monocytes	80 à 87 %
Cellules souches	4,5 à 8 %

AUTOPSIE.

Leucémie avec infiltration à type leucémique de la peau des ganglions sous-maxillaires, cervicaux, péri-claviculaires, axillaires, rétro-péritonéaux et inguinaux. Le foie et la rate sont également infiltrés.

III

Il s'agit d'un homme de 30 ans qui se fit hospitaliser pour une polyarthrite à type rhumatismal.

Quelques jours après son entrée, apparaît une stomatite ulcéro-nécrotique accompagnée d'adénopathies.

Le malade se plaint de douleurs de la cage thoracique, douleurs à la pression sur les côtes, sa température est à 38°5, il est très pâle (pâleur cireuse). Sa rate est augmentée de volume, débordant d'environ deux travers de doigts les fausses côtes. Les urines, sont sédimenteuses contenant des traces d'albumine, des globules rouges et quelques cylindres granuleux. Le Bordet-Wassermann est douteux.

Cinq jours plus tard, le malade présente des hémorragies sous-cutanées, des hématuries et un léger subictère. Sa température oscille entre 39° et 40°5. Il meurt peu de temps après.

EXAMEN DU SANG :

Numération globulaire :

Globules rouges	1.600.000 par mm ³
Leucocytes	99.600 —

Formule :

Neutrophiles.....	2 à 6 %
Lymphocytes	5 à 7 %
Monocytes	90 %

AUTOPSIE.

Hémorragies sous-cutanées et des muqueuses. La rate est augmentée de volume, contenant de nombreux infiltrats leucémiques, qu'on retrouve aussi dans les reins, les testicules et les amygdales.

IV

La malade, femme âgée de 29 ans, est admise dans le service pour état fébrile et œdème de la joue droite survenus à la suite d'un abcès dentaire de la deuxième molaire droite et supérieure, que la malade avait fait arracher deux jours avant.

A l'examen, on constata l'existence d'une ulcération suspecte de la joue droite, on pratiqua une biopsie de cette ulcération qui ne montra rien de particulier.

Cependant cette malade se plaignait de fatigue intense et pâlisait de plus en plus, et surtout apparurent des hémorragies

assez marquées, sous-cutanées et des gencives. Son foie était augmenté de volume, la rate était palpable. Dans les urines, on décelait l'albumine, des globules rouges et blancs, des cylindres granuleux, des cristaux d'acide urique. L'hémoculture positive aux pneumocoques. Le Bordet-Wassermann était négatif.

EXAMEN DU SANG.

Numération globulaire :

Globules rouges.....	2.000.000	par mm ³
Leucocytes	56.000	—

Formule :

Neutrophiles.....	4 %	—
Basophiles.....	0 %	—
Eosinophiles	4 %	—
Lymphocytes	11 %	—
Monocytes	60 %	—
Monoblastes	24 %	—

AUTOPSIE.

Leucémie aiguë.

Hémorragies superficielles multiples, splénomégalie avec péri-splénite. Infiltration leucémique des veines du foie (2.520 gr.) adénopathie iliaque et inguinale.

REMARQUE.

Ces trois observations étant donné l'absence d'examen histologique d'une part et d'autre part les précisions insuffisantes données sur l'aspect morphologique des cellules sont contestées et alors que certains les considèrent encore comme des véritables leucémies à monoblastes, d'autres pensent qu'en réalité il s'agissait de formes myéloblastiques à évolution suraiguë.

Observation de H. E. Bock et K. Wiede (1930).

Il s'agit d'un jeune ouvrier de 34 ans, de bon aspect général. Dans ses antécédents, on ne trouve qu'une poussée de rhumatisme articulaire aigu en 1917.

Il est admis à l'hôpital le 8 janvier 1929 avec le diagnostic d'angine qui avait débutée 8 jours auparavant par maux de gorge accompagnés de fièvre.

A l'examen, on est frappé par le teint cireux du malade (remarquons qu'il prétend avoir été toujours très pâle). Les muqueuses sont colorées normalement. Le voile du palais est rouge, tuméfié, les amygdales sont grosses, couvertes d'un enduit grisâtre qui se laisse facilement détacher et dans lequel la recherche du bacille de Lœffler et des fuso-spirilles a été négative. Les gencives sont normales, on ne trouve pas de ganglions nulle part ; l'abdomen est d'aspect normal. Le foie et la rate ne semblent pas augmentés de volume, mais il existe une légère sensibilité à la pression dans l'hypocondre gauche.

EXAMEN DU SANG.

Numération globulaire :

Globules rouges.....	3.600.000 par mm ³
Leucocytes.....	10.000 —
Taux de Hgb.....	62 %
Valeur globulaire.....	au-dessous d'1

Formule :

Polynucléaires {	Eosinophiles.....	4 %
	Noyaux en bâtonnet	3 %
	Lymphocytes	39 %
	Monocytes	54 %

Après chute de la température, vers le douzième jour elle reprend, se maintenant les jours suivants en plateau à 40°-41°, avec un pouls qui était dissocié d'avec la température.

L'état général s'aggrave, la gorge est de plus en plus tuméfiée entraînant de la dysphagie et de la gêne respiratoire. La rate devient percutable et toujours sensible, les aires ganglionnaires s'hypertrophient, la couleur cireuse de la peau s'accroît.

EXAMEN DU SANG (16 janvier).

Numération globulaire :

Globules rouges	3.900.000 par mm ³
Leucocytes	17.800 —
Taux d'Hbg.....	65 %
Valeur globulaire.....	au-dessous d'1

Formule :

Polynucléaires	Eosinophiles.....	0 %
	Noyaux segmentaires.....	3,5 %
	Lymphocytes.....	23,5 %
	Monocytes.....	73 %
	Normoblastes (globules blancs).....	4 %

Urines : Présence d'albumine, de cylindres granuleux et de leucocytes.

Le même jour, une séance de rayons X sur les ganglions cervicaux.

Quelques jours plus tard :

Numération globulaire :

Globules rouges.....	3.500.00 par mm ³
Leucocytes.....	12.000 —

La formule leucocytaire reste la même, mais parmi les monocytes les formes jeunes deviennent plus nombreuses.

29 janvier. — Aggravation de l'état général avec apparition sur tout le corps d'hémorragies sous-cutanées. La tuméfaction des ganglions du cou diminue, mais l'angine s'aggrave, s'accompagnant de trismus, l'amygdale droite est volumineuse recouverte d'un enduit grisâtre, rougeur diffuse de toute la muqueuse buccale, avec odeur fétide de l'haleine.

La rate nettement perceptible, le foie déborde d'un travers de doigt les fausses côtes.

EXAMEN DU SANG.

Numération globulaire :

Globules rouges.....	2.600.000 par mm ³
Leucocytes.....	46.000 —
Taux d'Hgb.....	51 %
Valeur globulaire.....	au-dessous d'1

Formule :

Monocytes et monoblastes.....	85 %
Lymphocytes.....	14,8 %
Normoblastes (glo. bl.).....	0,5 %
Hémoculture.....	négative

Le malade est mort 24 heures après.

AUTOPSIE.

La rate est augmentée de volume, avec périsplénite, elle pèse 870 grammes. Foie hypertrophié. L'angine est nécrotique avec propagation au larynx. On trouve des foyers hémorragiques, dans les poumons, à la surface du péricarde, plèvre et des deux reins. La moelle osseuse au tiers supérieur du fémur est rouge.

EXAMEN SUR LAME D'UNE IMPRESSION DE RATE.

Monoblastes	6,3 %	} 95,2 %
Cellules réticulo-endothéliales	65,3 %	
Monocytes	12,5 %	
Monocytes polygonales	11 %	
Lymphocytes	3,7 %	
Eosinophiles et myélocytes	0,1 %	
A noyaux multilobés	1 %	

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

Infiltration du tissu réticulé ; splénique, hépathique et ganglionnaire, par des cellules qui montrent toutes les transitions

des cellules réticulo-endothéliales aux monocytes. La réaction des oxydases est négative.

b) Formes chroniques.

Observation (inédite)

Prs. M. Labbé et R. Boulin (1933).

M. T..., âgé de 67 ans fut admis dans le service du Prof. M. LABBÉ, au lit n° 12, salle Rabelais, le 3 novembre 1933.

Il consulte pour une sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche, datant depuis environ 6 mois liée à l'apparition d'une tumeur à ce niveau.

Cette sensation de gêne bien que pas trop intense, est permanente. Elle est localisée strictement à l'hypocondre gauche présentant parfois des irradiations ascendantes vers l'épaule ou des irradiations dorsales.

D'autre part M. T..., accuse de vagues troubles digestifs ; sensation de pesanteur après les repas siégeant à l'épigastre et dans l'hypocondre gauche accentuant la gêne permanente qui existe à ce niveau, digestions difficiles, anorexie non élective ce qui le conduit à restreindre son alimentation, entraînant un amaigrissement de 5 kilos dans l'espace de 6 mois. M. T..., qui pesait 80 kilos pour une taille de 1 m. 65 ne pèse plus que 75 kgr. 500.

Il n'a jamais eu de vomissements ou régurgitations, il a une constipation chronique qu'il soigne par des laxatifs, jamais de sang dans ses selles ni par vomissements.

Enfin le malade se plaint d'insomnie depuis 6 mois, il est extrêmement fatigué. Il ne tousse pas et ne crache pas.

EXAMEN GÉNÉRAL.

On est en présence d'un malade assez fort, nous avons vu qu'il pesait 75 kgr. 500 pour une taille de 1 m. 65.

L'abdomen frappe par son volume ; on note remplissant sa moitié gauche, une volumineuse masse, dure, légèrement douloureuse au palper. Cette masse répond à la *rate* très hypertro-

phiée, son bord inférieur descend jusqu'à l'arcade crurale dont elle est séparée par un travers de doigt ; son bord interne est net, vertical, ne dépassant pas la ligne médiane ; son bord externe beaucoup moins net se perd dans le flanc gauche. Cette masse est mobile avec les mouvements respiratoires, elle ne donne pas le contact lombaire, sa surface est lisse, irrégulière, elle ne présente pas de bord échancré.

Le foie dépasse de 1 travers de doigt le rebord costal, il est de consistance normale et indolore.

Cœur et poumons normaux.

Tension artérielle 12,5-8 au Vaquez. Réflexes tendineux, cutanés et oculaires sont normaux. Les urines ne contiennent pas d'albumine, ni de pus.

D'autre part, depuis août 1933, le malade présente de l'œdème des membres inférieurs surtout marqué du côté gauche. Au dire du malade c'est à la suite d'une intoxication alimentaire qu'est apparue une poussée d'urticaire et que ses membres inférieurs ont commencé à augmenter de volume.

Actuellement, on note au niveau des membres inférieurs un œdème important blanc, indolent, mou, beaucoup plus marqué du côté gauche. Au niveau des 2 jambes on note l'existence de placards érythémateux fortement prurigineux.

Enfin notre malade présente de petits ganglions inguinaux et sus-claviculaires. Cliniquement il n'y a aucun signe de compression médiastinale.

Dans les antécédents de ce malade rien de particulier à signaler ; sa femme est bien portante ; il a un enfant bien portant et un autre mort de ?.

EXAMEN DU SANG LE 27 OCTOBRE 1933.

Globules rouges.....	4.020.000 par mm ³
Leucocytes.....	6.400 —
Hgb. %.....	60 —
Valeur glob.....	0,73 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	{ Neutrophiles	46 %
	{ Eosinophiles	4 %
	{ Basophiles	0 %

Monocytes	14 %
Moyens mononucléaires.....	10 %
Myélocytes	2 %

Réaction Bordet-Wassermann négative.

Toucher rectal : montre une hypertrophie de la prostate expliquant les quelques troubles urinaires présentés par notre malade.

Le malade est de jour en jour plus fatigué, il maigrit.

Le 17 novembre. — 1^{re} séance de rayons X.

Le 18 novembre. — Examen du sang :

Globules rouges.....	3.360.000 par mm ³
Leucocytes.....	12.000 —
Hgb.	65 %

Le 19 novembre. — L'examen radioscopique du tube digestif, après lavement baryté, montre un spasme des côlons, sans signe de lésions organiques.

Le 20 novembre. — 2^e séance de rayons X.

Le 22 novembre. — 3^e séance de rayons X.

Le 23 novembre. — Examen du sang :

Globules rouges.....	3.520.000	par mm ³
Leucocytes.....	20.000	—
Hgb.	60	%
Valeur glob.	0,85	%
Polynucléaires {	Eosinophiles	1 %
	Neutrophiles	47,5 %
	Basophiles	1 %
Monocytes	21	%
Monoblastes.....	13	%
Moyens mononucléaires	2,5	%
Lymphocytes	14	%
Globules rouges nucléés p. % gl. bl.....	4	%
Plaques nucléaires p. % gl. bl.....	28	%

Abisocytose, poikilocytose, polychromatophilie.

Le 24 novembre. — 4^e séance de rayons X.

Le 25 novembre. — 5^e séance de rayons X.

Le 27 novembre. — 6^e séance de rayons X.

Le 30 novembre. — Examen du sang :

Globules rouges.....	3.812.000 par mm ³	
Leucocytes.....	23.000	—
Hgb.	60	%
Valeur glob.	0,75	%
Polynucléaires	Eosinophiles.....	0 %
	Neutrophiles	74 %
	Basophiles	1 %
Monocytes		17 %
Lymphocytes		8 %
Globules rouges nucléés p. % gl. bl.		4 %
Plaques nucléaires p. % gl. bl.....		45 %

Le malade est de plus en plus fatigué et amaigri. Sa température est à 38°, son urée sanguine 0,80.

Le 3 décembre. — Vu son état désespéré, M. T., est ramené chez lui par sa famille ; il meurt 10 jours plus tard.

L'autopsie n'a pas été pratiquée, mais voici les résultats de la biopsie d'un ganglion inguinal enlevé pendant son séjour dans le service :

1° *Examen macroscopique* : Ganglion de la grosseur d'une châtaigne de consistance élastique. A la section il présente une couleur gris nacré (chair de poisson) et on distingue une zone centrale très molle qui laisse sourdre à la pression un liquide gris sale. Enfin dans plusieurs endroits existent des foyers hémorragiques.

2° *Examen microscopique* : L'architecture ganglionnaire est bouleversée et c'est à peine si par endroit on retrouve quelques traces de follicules lymphatiques. La capsule est épaissie mais on n'y voit pas d'infiltration cellulaire notable. Dans la zone centrale on trouve un tissu scléreux abondant circonscrivant des volumineux amas cellulaires.

A un fort grossissement on est frappé par l'hyperplasie notable du tissu réticulé. Ses cellules sont volumineuses, acidophiles, de contours irréguliers, contenant un noyau clair, pauvre en chromatine. Entre les mailles de ce tissu réticulé et surtout dans les sinus lymphatiques qui sont très élargis on trouve un nombre considérable de cellules volumineuses — quatre à cinq fois le volume d'un lymphocyte — dont le noyau est gros, rond, ovoïde, réniforme, assez riche en chromatine et contenant pour la plupart un à deux nucléoles ; dont le

protoplasma est légèrement basophile et ne contient pas de granulations.

Par ces caractères, ces cellules se distinguent nettement des lymphoblastes et des myéloblastes ; leur aspect se rapproche de celui des cellules trouvées dans le sang de ce malade et qui étaient des monocytes et surtout des monoblastes.

En somme : prolifération considérable du tissu réticulé et infiltration par des éléments cellulaires de taille exceptionnelle dont la morphologie rappelle celle décrite comme caractéristique des monoblastes.

Observation de Dubinskaya (1933).

Femme âgée de 53 ans qui depuis 1931 présente un état général médiocre. En mai 1932 apparaît une angine et des douleurs osseuses et articulaires, elle rentre à l'hôpital. A l'examen, on est frappé par son état d'amaigrissement, par la pâleur du visage et des muqueuses, enfin par la présence de nombreuses ecchymoses sur tout le corps. Les gencives sont gonflées et saignent facilement, les amygdales sont volumineuses ; il existe une adénopathie axillaire et inguinale assez marquée ; la rate et le foie débordent d'un travers de doigt le rebord costal ; le sternum et les côtes sont sensibles à la pression.

Malgré la radiothérapie son état s'aggrave rapidement, elle meurt par syncope le 27 juin.

EXAMEN DU SANG.

Le 2 juin 1932 :

Globules rouges	3.120.000	par mm ³
Leucocytes	28.000	—
Hgb. %	55	
Valeur glob.	0,88	
Neutrophiles.....	12 %	
Lymphocytes	13 %	
Myéloblastes.....	2 %	
Monocytes	73 %	

Le 25 juin 1932 :

Globules rouges	1.670.000	par mm ³
Leucocytes	83.000	—
Hgb. %	30	
Valeur glob.	0,9	
Neutrophiles.....	12 %	
Myéloblastes.....	3 %	
Lymphocytes	7 %	
Monocytes	78 %	

La réaction des oxydases fut pour les monocytes le plus souvent négative.

Deux hémocultures furent négatives.

Dans les urines : quelques globules blancs et quelques érythrocytes, présence d'albumine, de cristaux d'acide urique et de traces d'albumine.

L'autopsie n'a pas été pratiquée.

**Observation de R. J. Weissenbach,
Ch. Bourdillon, J. Martineau et J. David.**

Roger Ch..., âgé de 20 ans, ébéniste, toujours bien portant ne présente dans ses antécédents personnels, rien de particulier à signaler.

Dans le courant du mois de février 1932, ses parents remarquent que son teint qui est habituellement pâle le devient davantage. Mais le malade qui ne se sent nullement fatigué continue de travailler, comme à l'ordinaire et refuse d'aller consulter un médecin. Ce n'est qu'à la fin du mois de mars, voyant que son anémie s'accroît, qu'il va demander conseil à son médecin de famille qui est frappé par la pâleur de son teint, mais ne constate rien d'anormal, autre que deux ganglions occipitaux légèrement tuméfiés, non douloureux.

Une quinzaine de jours plus tard, le malade est revu par son médecin de famille, car il présentait une légère angine érythémateuse avec température à 37°8-38°, et constate que les ganglions occipitaux ont augmenté de volume et que l'hypertrophie ganglionnaire modérée, mais nette, s'est étendue aux ganglions cervicaux, axillaires, épitrochléens et inguinaux. La rate est normale.

C'est le 16 avril, que l'un de nous voit le malade. Son teint est très altéré, pâle, presque plombé, contrastant avec l'euphorie du malade qui n'éprouve aucune fatigue ou troubles. La température interne est de 37°6, elle a atteint l'avant-veille au soir 38°2. On constate la tuméfaction de tous les groupes ganglionnaires énumérés ci-dessus. Ils sont modérément augmentés de volume (noisette, amande) de consistance plutôt ferme, légèrement douloureux à la palpation. La rate n'est pas augmentée de volume. Les amygdales sont légèrement hypertrophiées.

Un prélèvement de sang, pour examen hématimétrique est pratiqué, dont le résultat sera mentionné plus loin.

Dans les jours qui suivent à partir du 17 avril, la fièvre s'élève oscillant à 38°3, le matin et 39°4 le soir. Les amygdales sont tuméfiées entraînant de la dysphagie, c'est seulement à ce moment que le malade consent à s'aliter. Il est fatigué et se plaint de sueurs profuses, surtout nocturnes, céphalée tenace, courbature.

Le 30 avril, à la pâleur cireuse des téguments s'ajoute une teinte livide cyanotique disparaissant à la pression, étendue par îlots disséminés à contours imprécis sur le corps entier. Les hypertrophies ganglionnaires restent les mêmes, mais les ganglions axillaires droits sont douloureux au palper. La rate ne déborde pas les fausses côtes, mais sa matité s'étend sur 7 à 8 cm. Foie non augmenté de volume. Mais la tension artérielle est à 14-8 ; le pouls bat à 100 régulièrement. A l'auscultation du cœur, il existe un souffle systolique variable de nature vraisemblablement fonctionnelle.

Un nouvel examen de sang est pratiqué.

Dans la soirée du 1^{er} mai se produit une légère épistaxis. Le tableau général s'aggrave en même temps qu'apparaît un purpura qui s'étend rapidement à tout le corps. Il s'agit d'une éruption constituée par des multiples pétéchies rouge vif, disséminées sur des placards ecchymotiques de très grandes dimensions.

La recherche du signe du lacet par la pose d'une bande de caoutchouc au milieu du bras provoque après 15 à 20 secondes, l'apparition de multiples points pétéchiaux rouge vif, en 30 secondes les téguments deviennent bleu violacé sur toute la partie du membre sous-jacente au lien. Le lien étant enlevé, les

téguments gardent la coloration bleu foncé uniforme sur laquelle tranche le semis de petits points rouges.

Le visage est tuméfié, oedémateux, cyanosé avec quelques pétéchie. Il n'y a pas d'hémorragies des muqueuses que l'épistaxis, qui se reproduit assez fréquemment.

L'agitation et un état de délire s'installent sans signes méningés nets, le pouls s'accélère, et le malade succombe, la température ayant atteint peu de temps avant la mort 41°.

EXAMEN DE LABORATOIRE.

EXAMEN DU SANG (16 avril).

Numération : Globules rouges..... 3.070.000 par mm³
 Leucocytes 60.000 —

Formule :

Monocytes et monoblastes : 89 %	{	Nombr. granulat. azurophiles.	70 %
		Peu de granulat. azurophiles .	10 %
		Pas de granulat. azurophiles .	7 %
		Noyaux seuls	1 %
		Très déformés	1 %
Lymphocytes	{	Petits	10 %
		Moyens et grands.....	0 %
Polynucléaires	{	Neutrophiles	0,5 %
		Eosinophiles	0,5 %
		Basophiles	0 %

Globules rouges : légère anisocytose, poikilocytose, polychromatophile. Pas d'hématies nucléées.

EXAMEN DU SANG (30 avril) :

Numération : Globules rouges... . 2.400.000 par mm³
 Leucocytes 65.000 —

Formule :

Monocytes et Monoblastes : 97 %	{	Nombreuses granulat. azuroph.	16 %
		Peu de granulat. azurophiles ..	5 %
		Pas de granulat. azurophiles	
		Noyaux seuls	3 %
		Très déformés	5 %

Lymphocytes	{	Petits	2,5 %
		Moyens et grands	0 %
		Neutrophiles	0,5 %
Polynucléaires	{	Eosinophiles	0 %
		Basophiles	0 %

Globules rouges : Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie. Pas d'hématies nucléées.

EXAMEN DE SANG (2 mai).

Numération : Globules rouges..... 2.100.000 par mm³
 Leucocytes 80.000 —

Formule :

Monocytes et Monoblastes : 98 %	{	Nombr. granulat. azurophiles	42 %
		Peu de granulat. azurophiles.	16 %
		Pas de granulat. azurophiles.	72 %
		Noyaux seuls	2 %
		Très déformés	6 %
Lymphocytes	{	Petits	1 %
		Moyens et grands	0 %
Polynucléaires	{	Neutrophiles	0,5 %
		Eosinophiles	0 %
		Basophiles	0 %

Hématoblastes 80.000 par mm³

Temps de saignement plus de douze minutes

Signe du lacet positif

Temps de coagulation sept minutes, légèrement du type plasmatique, pas de redissolution du caillot qui est rétractile.

Hémoculture négative

Constante uréo-sécrétoire 0,122

Urée du sang 0 gr. 48 ‰

Urines	{	ni sucre
		ni pus
		ni albumine
		ni microbe

AUTOPSIE.

N'a pu être pratiquée.

Observation de B. Schwirtschewskaya (1928).

Le malade P..., étudiant âgé de 27 ans, est hospitalisé le 8 avril 1923, se plaignant de faiblesse et d'une gêne marquée dans l'hypocondre gauche.

Antécédents. — Son père est mort de tuberculose pulmonaire, le reste de la famille bien portants. Lui-même fut atteint de paludisme grave en 1920.

Le début de sa maladie actuelle est difficile à préciser. Depuis 7 ans, son ventre augmentait progressivement de volume et le malade accusait une sensation de pesanteur et parfois des douleurs périodiques dans l'hypocondre gauche.

Il y a 4 mois, à la suite d'une grippe, son état s'aggrave. Il a des malaises, se sent faible et surtout il est fébrile. A ce moment seulement on remarqua une tuméfaction dans l'hypocondre gauche, qui d'ailleurs depuis, n'avait pas changé de volume.

A l'examen, le 8 avril 1923. — On est frappé par l'abdomen qui est volumineux. Mais il n'y a pas de circulation collatérale, pas d'ascite. Le foie hypertrophié déborde de trois travers de doigts le rebord costal.

La rate est énorme s'étendant, en avant, jusqu'à la ligne médiane, et en bas jusqu'à la crête iliaque. Elle est dure, lisse, sensible au palper.

Le poumon et le cœur sont normaux mais déviés par la surélévation de la coupole diaphragmatique.

AUTOPSIE.

Examen macroscopique :

Hyperplasie énorme de la rate qui présente des infarctus multiples. De même hyperplasie de la moelle osseuse et dégénérescence du foie et des reins.

Examen microscopique :

Rate : Absence de nodules lymphoïdes ; stroma réticulaire très épaissi, avec élargissement des sinus ; cellules endothéliales détachées dans les sinus. La réaction des oxydases était négative.

Foie : Elargissement des capillaires remplis de cellules semblables à celles de la rate. Cellules de Küpfer, peu altérées.

Moelle osseuse : Petits foyers d'érythropoïèse et granulopoïèse. Le stroma est rempli de cellules semblables à celles de la rate. L'oxydase-réaction positive pour les foyers de granulopoïèse était négative pour ces dernières.

Il sort le 9 juillet, pour revenir le 4 août dans un bien mauvais état. Et il meurt cachectique le 20 août 1923.

REMARQUES.

Les cellules que B. Schwirtschewskaya décrit sous le nom de — Monoblastes — ont l'aspect que nous leur indiquons dans le chapitre consacré à l'hématologie, mais au dernier examen du sang, ces cellules avaient changé d'aspect prenant l'aspect habituel des lymphocytes. L'auteur se demanda s'il ne s'agissait pas d'une leucémie à lymphocytes, bien qu'il n'y avait pas d'hypertrophies ganglionnaires. La solution du problème était à rechercher dans l'examen histologique des organes hématopoïétiques, ce que l'auteur ne manqua pas de faire.

Ce n'est qu'après cet examen, qui montrait une hyperplasie considérable du tissu réticulo-endothélial que le diagnostic de — Leucémie à monocytes — put être affirmé. Il s'agissait en effet d'une leucémie à monocytes, mais à formes monoblastiques très jeunes et on comprend la difficulté du diagnostic hématologique entre les monoblastes jeunes d'une part, les lymphoblastes d'autre part.

Date	Hgb. %	Globules rouges	Leucocytes	Basophiles	Eosinophiles	Neutrophiles						Monoblastes	Monocytes
						Promy- elocytes	Myelocytes	Méta- myelocytes	Noyaux en bâtonnets	Noyaux segré- mentaires	Lymphocytes	Monoblastes	Monocytes
19 avril	43	476.000	6.630	—	0,7	—	—	1,2	11,6	21,4	6,4	57,1	4,6
22 —	—	—	6.400	0,2	0,6	—	—	1	18,6	21,5	3,7	51,5	2,2
28 —	45	5.400.000	15.600	—	—	0,05	0,2	—	—	—	—	—	—
1 ^{er} mai	—	—	25.100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4 —	70	4.340.000	41.300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9 —	Rx. 1 ^{re} séance :		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10 —	45	4.090.000	17.800	—	—	—	—	0,5	12	9,2	2,2	74,9	1,2
10 —	Rx. 2 ^e séance :		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12 —	—	—	19.900	0,1	0,3	—	—	1	9,1	11,2	1,3	74,8	1,6
17 —	—	—	43.500	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19-21 mai	Rx. 3 ^e et 4 ^e séance :		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
22 mai	45	4.950.000	19.500	—	—	—	0,2	0,5	10,6	4,9	2,8	70,3	0,5
29 —	—	—	31.300	0,15	0,2	0,05	—	0,15	4,25	8,9	0,45	75,4	2,4
1-2-4 juin	Rx. 5 ^e et 6 ^e séance :		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 juin	—	—	25.800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7 —	—	—	28.200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12 —	55	326.000	51.660	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15 —	Rx. 7 ^e séance :		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19 —	—	—	50.500	0,1	0,1	—	0,1	0,4	7,1	9,1	1,8	78,2	3,1
26 —	50	3.500.000	103.800	0,1	0,2	—	—	0,3	6,5	8,7	0,9	81,4	1,9
7 juillet	40	4.070.000	166.770	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16 août	?	2.050.000	416.000	—	—	—	0,1	0,4	1,09	2,1	0,01	95,8	0,4

Observation de S. M. Asselstine.

I

Homme âgé de 35 ans.

Aucun antécédent pathologique.

12 janvier 1931. — Malaise général, faiblesse, douleurs dans la gorge qui était rouge, gencives tuméfiées, peu de température.

31 janvier. — Apparaît une ulcération sur la langue, lèvres et gencives tuméfiées.

Février. — Apparaît de l'adénite du cou, des douleurs sur le trajet du nerf spinal et finalement une éruption herpétique, disparaissant 5 ou 6 jours plus tard.

7 avril. — Il se fait hospitaliser, se plaignant de fatigue intense. *A l'examen*, malade très pâle, les gencives sont couvertes d'ulcérations, les ganglions cervicaux et inguinaux sont augmentés de volume, le foie et la rate sont palpables.

Date	7/4/31	11/4/31	21/4/31	1/5/31	5/5/31
Gl. r.	1.920.000	1.900.000	220.000	Ablation de 3 dents suivie d'hémorragie alvéolaire. Des péti- téchies apparaissent sur le corps. Haleine fétide, d'odeur gangrène.	1.500.000
Leucocyt.	19.800	31.000	81.000		320.000
Hgb.	42 %	45 %	45 %		40 %
Polynucl. ...	60 %	60 %	15 %		3 %
Lymphocty. .	—	35 %	35 %		15 %
Monocytes. ..	—	5 %	50 %		82 %

Le malade meurt en coma.

A l'autopsie on trouve un foie pesant 3.240 gr., une rate pesant 300 gr. et une légère hypertrophie ganglionnaire.

A la coupe, ces organes, spécialement la rate, étaient bourrés de monocytes.

II

Homme âgé de 33 ans qui depuis deux mois environ présente des ulcérations buccales avec des hémorragies gingivales. Il avait maigri de 15 livres.

A son entrée le 17 avril, ce malade très pâle présentait des

hémorragies gingivales abondantes et une température à 103° F.

EXAMEN DU SANG.

Globules rouges	2.260.000 par mm ³
Leucocytes	7.400 —
Hgb.....	42 %
Polynucléaires	56 %
Lymphocytes.....	44 %
Monocytes	5 %

Il sort le 13 mai pour revenir le 3 juin 1931, très affaibli, pâle. A l'examen, hémorragie gingivale abondante, adénopathie cervicale et inguinale modérée, rate palpable.

EXAMEN DU SANG.

Globules rouges	870.000 par mm ³
Leucocytes	12.000 —
Hgb.....	20 %
Polynucléaires	20 %
Lymphocytes.....	14 %
Monocytes	64 %

Le malade est amené chez lui le 6 juin 1931 en très mauvais état.

Observation de John W. Orr (1933).

Il s'agit d'un garçon d'écurie, hospitalisé le mois de septembre 1930, se plaignant de sensation de raideur dans le cou, de vertiges, et de douleurs irradiant dans le côté droit. On retrouve dans ses antécédents des accès de paludisme.

A partir du mois d'avril, après une avulsion dentaire, ce malade présenta un gonflement du visage et des mains, il était pâle et très faible. L'examen du sang montra à ce moment une leucopénie marquée, surtout des polynucléaires. Le diagnostic de myxoedème fut posé et on institua un traitement par la thyroïde qui l'améliora nettement. Il sort de l'hôpital et revient en décembre 1930 pour une nouvelle poussée myxoédémateuse

que le traitement améliore à nouveau. Il revient le mois de juin 1931 pour un début d'adéno-phlegmon axillaire gauche qu'on incise et qu'on draine le 13 juin.

En août 1931, pleurésie bilatérale qu'on évacue. Le 29 août, le malade présente des abcès cutanés multiples qui s'ouvrent à la peau laissant à leurs places des ulcérations profondes. Dans le pus, on trouve du staphylocoque doré, mais l'hémoculture est négative. Le foie du malade est devenu gros, débordant de deux travers de doigts les fausses côtes. Il est mort le 20 octobre de broncho-pneumonie secondaire.

Au cours de son affection, on pratiqua plusieurs examens du sang :

Dates	22/9/30	17/6/31	17/7/31	13/8/31	6/10/31	15/10/31
Gl. r. (million par mm ³).	3,48	2,30	2,15	2,20	2,14	
Leucocytes —	1.800	5.000	5.000	4.500	8.000	10.000
Taux Hgb. %.....	70	36	38	36	34	
Valeur glob.....	1	0,8	0,9	0,8	0,8	
Polynucléaires %.....	25	9	9		4	1
Myélocytes.....	1	1	—	—	—	—
Lymphocytes.....	56	19	12		19	26
Monocytes.....	8	65	37		66	66
Lymphomonocytes.....	10	6	18		8	6

AUTOPSIE.

Examen macroscopique. — Montre une hyperplasie de la rate, du foie, des ganglions et de la moelle osseuse avec de la sidérose dans les premiers de ces trois organes.

A la coupe. — L'architecture splénique et ganglionnaire est bouleversée.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

La rate et les ganglions sont infiltrés par de nombreuses cellules mononucléaires volumineuses. Très peu de polynucléaires, de nombreux éléments oxydase positifs, dépôt de pigments ferriques.

Foie, infiltration monocyttaire surtout dans les sinus, les monocytes sont étirés et appliqués contre la paroi vasculaire comme les cellules de Küper.

Moelle osseuse, cytologie uniforme, richesse de l'infiltration monocyttaire, présence de quelques érythrocytes et mégacariocytes.

B. — FORMES ATYPIQUES

a) *Formes mixtes*

Observation de E. Schwartz (1931).

Femme âgée de 30 ans, non mariée qui depuis quelques années présentait des vomissements périodiques influencés par la suggestion. Dernière crise il y a six mois.

Depuis quatre semaines fistule alvéolaire de la mâchoire supérieure, on pratique une avulsion dentaire avec évacuation d'un abcès apical, le pus est d'odeur fétide. Les gencives sont gonflées, la température est à 38°2. A l'examen du sang, 12.000 leucocytes par mm. cube avec monocytose.

Le 6 juin 1930 on s'aperçoit que la température monte et qu'il existe un processus de nécrose de la région amygdalienne et du voile du palais. La rate dépasse de trois travers de doigt le rebord costal, il existe une hypertrophie ganglionnaire généralisée, l'état général s'aggrave et la malade meurt le 22 juin 1930.

Autopsie. — Hémorragies sous-cutanées nombreuses, ganglions du volume d'une prune, grisâtres à la coupe ; foie pesant 2.000 gr. de couleur gris sale présentant des taches blanchâtres au niveau des zones péri-portales qui sont remplies d'éléments mononucléaires ; rate de 600 gr. molle, la pulpe est gris rouge et contient de grandes cellules à type monocytoïde et aussi de nombreux myélocytes ; la moelle osseuse grisâtre avec par endroit des foyers hémorragiques.

EXAMEN DU SANG.

Dates	Globules blancs par mm ³	Mono- cytes %	Myélo- blastes %	Myélo- cytes %	Neutro- philes %	Lympho- cytes %
24 mai 1930 ...	17.000	89,5	—	—	2	8
31 — ...	16.000	73	—	—	5	7
5 — ...	13.000	58	1	1	18	18,5
10 juin 1930 ...	60.000	66	6	1,5	13	12,5
14 — ...	99.000	46,5	18,5	6,5	16	11
18 — ...	16.400	59,5	15,5	4	10,5	10,5

Observation de Hoff (1926).

Femme de 28 ans, malade depuis quelques jours qui vient consulter pour douleurs dans les jambes, on constate au niveau d'une des jambes une ulcération assez étendue ; mais par ailleurs on aperçoit sur tout le corps des nodules du type érythème noueux, enfin elle était porteuse d'une otite moyenne gauche.

Le 15 décembre, nouvelle poussée d'éléments cutanés plutôt vésiculeux, œdème de la face ; gros foie, grosse rate ; dans les urines présence d'albumine, urobiline et globules rouges. Dans le pus de l'oreille et dans le sang on décèle le streptocoque hémolytique.

Le 6 janvier, les 2 jambes sont couvertes d'ulcérations étendues et profondes, le foie et la rate sont toujours augmentés de volume, état général meilleur.

Le 3 mars, aggravation de l'état général, un gros foyer suppuré s'ouvre au niveau du sacrum. Mort le 1^{er} mai. Les dernières hémocultures furent négatives.

AUTOPSIE.

Dans la moelle on trouve des zones d'hématopoïèse avec normoblastes, mégaloctes et mégalo-blastes et d'autre part de nombreux granulocytes jeunes et embryonnaires. La rate est molle pesant 510 gr. ; elle est remplie comme le foie de grosses cellules oxydase-positives qui sont des myélocytes et des monocytes.

EXAMEN DU SANG.

	5/12/24	15/12/24	6/1/24	29/4/25
Gl. r. en mill. p. mm ³ ..	2.984	1.936	1.080	1.960
Leucocytes	25.300	52.300	27.300	143.000
Hémoglobine %	64	54	34	30
Polynucléaires %	66,5	53,5	41,5	31
Lymphocytes %.....	20,5	12	10	5
Monocytes %	9	22	43	47
Myéloblastes %		10	2,5	15
Myélocytes %	4	2,5	2,5	2

Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, quelques normoblastes et mégalo blastes.

Observation de C. Reich (1932).

Il s'agit d'un homme âgé de 33 ans, peintre, entré dans le service le 11 juillet 1931 se plaignant de douleurs à la gorge qui dataient depuis trois semaines. Il était fébrile, souffrait de la tête et accusait une gêne marquée à la déglutition.

A l'examen. — Les gencives sont tuméfiées, les amygdales sont rouges, gonflées surtout la droite, le gonflement allant jusqu'au palais et déviant la luette vers le côté gauche. Les ganglions sous-maxillaires sont augmentés de volume. On incise l'amygdale droite, pas de pus.

EXAMEN DU SANG 22 JUILLET 1931.

Numération globulaire :

Globules rouges	2.700.000 par mm ³
Leucocytes	51.000 —
Hgb.	54 %

Formule leucocytaire :

Neutrophiles	14 %
Lymphocytes	25 %
Monocytes	61 %

Le Bordet-Wassermann est négatif.

24 juillet 1931 :

Globules rouges	1.900.000 par mm ³
Leucocytes	36.200 —
Hgb.....	44 %

Formule :

Neutrophiles	7 %
Lymphocytes	24 %
Monocytes	69 %

La rate et les ganglions sont augmentés de volume.

Plusieurs hémocultures sont toutes négatives.

L'état anémique du malade oblige à lui faire deux transfusions de 500 cm³.

30 juillet 1931 :

Globules rouges	1.400.000 par mm ³
Leucocytes	8.100 —
Hgb.....	30 %
Neutrophiles	14 %
Lymphocytes.....	70 %
Monocytes	14 %
Myéloblastes	2 %

21 août 1931 :

Globules rouges	1.000.000 par mm ³
Leucocytes	19.900 —
Hgb.....	20 %
Neutrophiles	5 %
Lymphocytes.....	26 %
Monocytes	19 %
Myélocytes	50 %

Son état s'aggrave, il meurt le 23 août.

L'autopsie n'a pas été pratiquée.

Observation de Mercklen et Wolf (1927).

Terrassier venu à l'hôpital avec un tableau de leucémie aiguë :
asthénie, pâleur, ulcérations buccales, hypertrophie du foie,

de la rate et des ganglions, fièvre. Mort dans la cachexie et le délire après 9 jours.

EXAMEN DU SANG.

A l'entrée. — Numération globulaire :

Globules rouges	2.500.000 par mm ³
Leucocytes	200.000 —
Plaquettes	20.000 —
Hgb.....	39 %
Temps de saignement	18 minutes
Temps de coagulation	6 minutes

Formule leucocytaire :

Myéloblastes	63 %
Myélocytes	4 %
Cellules en histolyse.....	7 %
Monoblastes et Monocytes.....	23 %
Lymphocytes	3 %

A la veille de la mort. — Numération globulaire :

Globules rouges	2.000.000 par mm ³
Leucocytes	270.000 —
Hgb.....	30 %
Temps de saignement	21 minutes
Temps de coagulation	5 m. 40 sec.

Formule leucocytaire :

Myéloblastes	69 %
Myélocytes	3 %
Cellules en histolyse.....	1,2 %
Monoblastes et monocytes.....	26 %
Lymphocytes	0,8 %

AUTOPSIE.

Hyperplasie généralisée des ganglions lymphatiques.

Leucomes multiples de la peau et des poumons.

Hyperplasie de la pulpe blanche de la rate.

A l'examen histologique. — Prolifération myéloïde de la moelle osseuse ; infiltration de la rate et du foie avec de grosses cellules mononucléaires à noyaux irréguliers et clairs. Hyperplasie du réticulum ganglionnaire avec desquamation des cellules à allure plasmocytaire ; hyperplasie moins marquée du réticulum de la rate ; métaplasie du tissu conjonctif du médiastin avec apparition de foyers folliculaires composés de petits et gros mononucléaires à noyau pâle.

Observation de Fleischmann (1915).

Un malade se fait hospitaliser pour grande faiblesse, vomissements et diarrhée depuis six semaines.

Numération globulaire :

Globules rouges	3.900.000 par mm ³
Leucocytes	15.000 —
Hgb.....	64 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	7 %
Eosinophiles	9 %
Lymphocytes	19 %
Monocytes	65 %

Un deuxième examen montra, une chute des leucocytes à 3.700, les monocytes étant à 46 % et les polynucléaires à 33 %.

La ponction médullaire (tibia) montra la présence de nombreux monocytes et myélocytes.

Après amélioration passagère apparaît la fièvre, une anémie très marquée, de la gingivite nécrosante, une cachexie progressive amenant la mort.

EXAMEN DU SANG.

Leucocytes..... 24 à 36.000 par mm³

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	4 à 4,6 %
Eosinophiles	3 %
Monocytes	58,1 %
Myélocytes neutrophiles	1,5 à 3 %
Promyélocytes	10 à 14 %

A L'AUTOPSIE.

Métaplasie, myéloïde et monocyttaire de tous les organes hématopoïétiques.

**b) *Poussée monocyttaire
au cours des leucémies myéloïdes***

Observation de A. Craciuneanu et G. Calalb (1931).

Femme âgée de 40 ans qui consulte pour céphalée, insomnie, fatigue générale, palpitations, vomissements et une tumeur dans l'hypocondre gauche.

Trois ans auparavant la malade, qui était à cette époque débilitée et fatiguée, observa une tumeur dans l'hypocondre gauche ; quelque temps après, trois petits ganglions de la dimension d'un grain de maïs dans la région cervicale du côté gauche. Elle perd l'appétit, maigrit et pâlit.

Le 28 janvier 1929, la malade vient consulter. Elle est amaigrée, les téguments et les muqueuses sont pâles, la température à 37°8 le matin. Le foie déborde de deux travers de doigts les fausses côtes, la rate est énorme avec un diamètre longitudinal de 18 cm. et un diamètre transversal de 14 cm., douloureuse au palper. A l'auscultation du cœur souffle mésosystolique. Tension artérielle 14-8,5.

EXAMEN DU SANG.

	30/1/29	20/2/20	26/3/29	16/4/29
Gl. r.	2.720.000	3.480.000	2.680.000	2.680.000
Gl. bl.	148.000	10.700	3.500	8.200
Hgb.	75 %	—	55 %	60 %
Neutroph ..	37 %	73 %	60 %	31 %
Basophiles..	3 %	2 %	2 %	2 %
Eosinoph. ..	4 %	2 %	0 %	0 %
Mét. neutr..	13 %	8 %	0 %	3 %
Mét. éos. ..	2 %	0 %	0 %	0 %
Mét. baso ..	1 %	1 %	0 %	0 %
Promyé. ..	6 %	0 %	0 %	2 %
Myél. neutr.	24 %	2 %	0 %	0 %
Myél. éos. ..	3 %	0 %	0 %	0 %
Myél. baso ..	0 %	1 %	0 %	0 %
Leucobl.	2 %	0,5 %	0 %	9 %
Lymphoc.	4 %	4,5 %	32 %	8 %
Monocytes ..	1 %	2 %	2 %	24 %
Monobl.	2 %	0 %	0 %	0 %
Monoc. path.	0 %	3 %	4 %	13 %

Le 4 février, on commence la radiothérapie sur la rate.

5 février : Globules rouges..... 2.960.000 par mm³

Leucocytes 131.200 —

6 février : 2^e séance Rx.

7 février : Globules rouges 2.720.000 —

Leucocytes 131.200 —

9 février : 3^e séance Rx.

Leucocytes 45.500 —

La rate commence à fondre mais les ganglions cervicaux augmentent, en même temps qu'apparaissent deux nouveaux de la grandeur d'une noisette, dans l'aisselle gauche.

12 février : 4^e séance Rx.

13 février : Leucocytes..... 24.200 par mm³

14 février : 5^e séance Rx.

15 février : Leucocytes..... 19.000 —

16 février : 6^e séance Rx.

18 février : Leucocytes..... 13.600 —

1^{er} mars : Leucocytes..... 6.300

26 mars : Hypertrophie ganglionnaire en progression. Les ganglions de la région sus-claviculaire gauche ont la grosseur d'une mandarine. Aussi gros ganglions sous-maxillaires gauches, axillaires et inguinaux. Phénomènes d'oppression et de suffocation. La malade meurt au mois de juin.

Observation Mercklen et Wolf (1927).

Malade se plaignant de troubles généraux, avec rate percevable et non palpable.

Un premier examen de juin 1925 fait porter le diagnostic de leucémie atypique du type myéloïde ou monocytoïde.

EXAMEN DU SANG.

	Juin (25)		Octobre (25)
Globules rouges (p. mm ³) ..	3.800.000	la Radiothérapie de la rate entre ces deux exa- mens.	4.820.000
Leucocytes	28.000		19.000
Hémoglobine %	55		70
Neutrophiles %	12		29
Monocytes %	24		21
Lymphocytes	3,7		34
Myéloblastes %	28,5		7
Monoblastes %	22,8		9
Cell. d'interprét. difficile. ..	9		—

Le 1^{er} semestre 1926 se passe avec des variations sans grande importance et à un nouvel examen du sang pratiqué en septembre 1926, on remarque la disparition presque complète des monocytes, seul persiste un pourcentage élevé de myélocytes et de monoblastes.

c) *Poussée myéloïde au cours d'une leucémie à monocytes.*

Observation de Fontana (1932).

Il s'agit d'un homme âgé de 43 ans, robuste, de profession boucher, alcoolique et fumeur invétéré, ayant eu une blennor-

ragie à 25 ans. A l'âge de 39 ans, au cours de son travail il se blesse à la main gauche, la plaie s'infecte et suppure longtemps. Elle guérit après 6 mois non sans laisser derrière elle une adénopathie axillaire gauche.

Trois mois après la guérison ce malade est pris de douleurs dans l'hypocondre gauche, douleurs qui s'irradient en ceinture et dans le dos, d'autre part asthénie intense, malaise général, vertiges et parallèlement augmentation du volume du ventre, avec sensation de tension dans l'hypocondre gauche.

A son entrée le 30 octobre 1928, ce malade avait encore un bon aspect général, sa température était à 36°9, sa respiration légèrement gênée à cause de l'atélectasie du poumon gauche et du refoulement du cœur à droite, par compression. L'abdomen était augmenté de volume, tympanique sans circulation collatérale, ni ascite, mais présence dans l'hypocondre gauche d'une volumineuse masse à contours bien nets, à surface lisse, de consistance dure, fibreuse. Cette masse c'était la rate débordant de quatre travers de doigt le rebord costal, s'étendant en hauteur jusqu'au septième arc costal, en arrière jusqu'à la neuvième côte.

Les urines étaient normales.

Le Bordet-Wassermann négatif.

Numération globulaire :

Globules rouges	3.130.000	par mm ³
Leucocytes	224.000	—
Hémoglobine	60	%
Val. gl.	0,9	

La formule leucocytaire permettait de faire le diagnostic de leucémie myéloïde avec, comme particularité, la présence de nombreux monocytes atypiques.

Après 7 applications de rayons X, la rate diminue sensiblement de volume alors que le nombre des globules blancs était descendu à 80.000.

Le malade sort et se porte bien pendant 2 ans pour revenir en janvier 1930. Un examen du sang pratiqué à ce moment montra :

Globules rouges.....	4.650.000	par mm ³
Leucocytes	140.000	—
Hgb.	82	%
Val. gl.	0,92	

Formule leucocytaire : absence de formes non matures de la série blanche, mais présence de monocytes en plus grand nombre que normalement et de cellules non classifiables, mais à type monocytoïde.

En janvier 1931, aggravation de l'état général avec douleurs dans l'hypocondre gauche et augmentation du volume de la rate qui descendait au-dessous de l'ombilic.

Numération globulaire :

Globules rouges..... ?
Leucocytes 250.000 par mm³

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	{ Neutrophiles.....	10 %
	{ Eosinophiles	2 %
	{ Basophiles.....	5 %
	Métamyélocytes	6 %
	Myélocytes	3 %
	Lymphocytes.....	7 %
	Monocytes	20 %
	Gros éléments polynucléaires à type réticulo- endothélial	46 %
	Plasmazellen	1 %

Présence d'hématies nucléées.

Réaction des oxydases négative pour une grande part des éléments monocytaires.

Après 9 applications des rayons X sur la rate et le sternum, on remarqua une réduction de volume de la rate.

Globules rouges..... 5.000.000 par mm³
Leucocytes 4.700 —
sans forme non mûres, dans le sang.

Entre temps le foie est devenu gros, dur, cirrhotique. Mort du malade en 1932.

Pas d'autopsie.

REMARQUES.

Il résulte qu'il s'agissait au début d'une leucémie chronique à forme splénique évoluant parallèlement à un processus suppu-

ratif de longue durée de la main gauche et dans laquelle la note hématologique dominante fut constituée par une prédominance monocyttaire et monocytoïde d'origine réticulo-endothéliale. Après la radiothérapie, cette leucémie prit une forme mixte par apparition d'éléments myéloïdes jeunes. L'auteur se demande si les rayons X n'ont pas agi en inhibant le processus hyperplastique réticulo-endothélial, qui arrive à être paralysé et régularisé dans son activité morphogénétique, laissant ainsi la cellule souche se différencier de façon plus complète et perdre les caractères de la cellule parenchymateuse d'où elle dérive.

Pour finir il se demande aussi quel est le rapport des tissus : réticulo-endothélial et myéloïde, et propose la substitution au titre de « Leucémie à monocytes » celui de « Réticulo-endothéliose leucémique » qui correspondrait mieux à la vraie substance de la maladie.

CONCLUSIONS

Sous le nom de leucémie à monocytes il faut entendre avec Schilling, Merklen et Wolf un syndrome morbide caractérisé :

A) Cliniquement :

- 1° Par des manifestations témoignant de l'atteinte des organes hématopoiétiques : augmentation du volume de la rate, du foie, des ganglions ; et douleurs osseuses dues à l'hyperplasie de la moelle ;
- 2° Par la fréquence, constance et gravité des hémorragies cutanées et muqueuses ;
- 3° Par des lésions bucco-pharyngées : stomatites ou angines à tendance nécrotique ;
- 4° Par l'évolution fébrile et l'atteinte profonde de l'état général.

B) Hématologiquement :

- 1° Par une augmentation moyenne du nombre des globules blancs du sang ; les taux oscillant entre 30.000 et 60.000 par mmc., le chiffre de 100.000 étant rarement dépassé ;

2° Par la formule hémoleucocytaire qui est caractéristique. Il s'agit d'une monocytose (30 à 90 %) due à la présence, en quantité anormale, dans le sang d'un leucocyte « le monocyte ou grand mononucléaire », cellule de taille exceptionnelle, 15 à 25 μ , à noyau volumineux, rond ou ovalaire peu coloré et dépourvu de nucléoles ; à protoplasme abondant, d'une teinte très particulière gris cendré (Giemsa) contenant des granulations azurophiles et souvent des inclusions phagocytées. A côté du monocyte et même sans lui, on peut trouver la forme jeune du grand mononucléaire « le monoblaste », cellule volumineuse mais fragile, à noyau plus foncé, homogène contenant 1 à 2 nucléoles ; à protoplasme moins grisaille, semi fluide, lui permettant une variabilité infinie de formes et l'émission de prolongements pseudopodiques.

C) Anatomo-pathologiquement : par l'hyperplasie du tissu réticulo-endothélial, et la riche infiltration monocytaire de la plupart des organes hématopoïétiques. Les organes les plus atteints sont ceux où l'abondance en tissu réticulé est le plus marquée : les ganglions, la moelle des os, et surtout la rate.

Mais de plus, on voit que des viscères qui ont perdu leur fonctions hématopoïétiques, comme le foie et exceptionnellement les reins, les poumons... sont susceptibles de la récupérer, et que là où il se trouve un

résidu de tissu réticulé aussi minime qu'il soit, les efforts de régénération sont possibles.

En somme, la leucémie à monocytes est une maladie bien caractérisée du point de vue clinique, hématologique et anatomo-pathologique et mérite, de ce fait, une place autonome dans le cadre des affections du système hématopoiétique.

Suivant l'évolution, plus ou moins rapide, on peut lui décrire 2 formes cliniques :

a) *Les formes aiguës* qui sont les plus fréquentes et dont la durée est de quelques jours à 2-3 mois.

Elles ont, comme autres particularités, l'atteinte profonde de l'état général et le pourcentage élevé des monoblastes dans le sang.

b) *Les formes chroniques*, qui sont moins fréquentes et dont l'évolution s'échelonne sur plusieurs mois ou années.

C'est dans ces formes qu'on peut trouver à l'examen de gros ganglions et surtout des rates à volume considérable et dans le sang la prédominance monocyttaire.

La liaison entre ces 2 formes est faite par les épisodes aigus au cours de l'évolution des formes chroniques ; épisodes beaucoup plus fréquents que dans toutes les autres leucémies chroniques et auxquels correspondent dans le sang des décharges monoblastiques.

La nature de cette maladie — comme celle des autres leucémies — n'est pas connue ; mais tout dans son évolution, dans son anatomie pathologique nous fait penser que la leucémie à monocytes est due à une

infection. Aucune des recherches faites dans ce sens ne paraît concluante.

Seule la connaissance exacte de la vraie cause permettra un jour un traitement efficace ; les traitements divers tentés jusqu'ici, essentiellement la radiothérapie complétée par la cure d'extrait hépatique, n'ayant réussi qu'à retarder, mais jamais à éviter le dénouement fatal.

Vu : le Président de la thèse,
M. LABBÉ.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- I. *Alvarez de Toledo y Valero*. — Estudio haematologico di un caso de leucemia aguda monocitica (Siglo medico. Madrid, 1921).
- II. *Asselstine (S.)*. — Un cas de leucémie à monocytes (Canada M. A. J., février 1932).
- III. *Aubertin et Chabannier*. — Les granulations azurophiles des mononucléaires dans les leucémies (Annales de Médecine. Paris, 1914-1915).
- IV. *Bacaloglu Tudoran*. — Présence des hémohistioblastes dans le sang des leucémiques (Compte rendu Soc. de biol. Paris, 1924).
- V. *Bingel*. — Monozyten leukämie (Deutsche Med. Wochenschrift. Leipzig, 1916).
- VI. *Bock et Wiede*. — Zur Frage der leukämischen Réticulo-endotheliosen Monozyten leukämie (Virchow's Arch. für path. et Anat., 1930).
- VII. *Boltz*. — Les variations des monocytes dans les maladies infectieuses (Thèse Strasbourg, 1927).
- VIII. *Castellano-Girardet*. — Leucémie monocytique aiguë avec prédominance de cellules de Rieder (Prensa medica argentina, mai 1931).
- IX. *Cooke*. — Acute Monocytic (Histiocytic) Leukaemia (Lancet, juillet 1931).
- X. *Craciuneanu et Calalb*. — Poussée monocyttaire au cours d'une leucémie myéloïde chronique accompagnée d'hypertrophie ganglionnaire.
- XI. *Damashek (W.)*. — Acute monocytic (histiocytic) leukæmia (Arch. intern. med., octobre 1930).

- XII. *Debenedetti et Florentin.* — Bull. et Soc. médic. Hôp. Paris, mai 1931.
- XIII. *Dias (A.).* — Le diagnostic des leucémies à monocytes (Rev. Sud-Am. de médec. et chir., janvier 1930).
- XIV. *Dubinskaya (B.).* — Zur Frage der monozyten leukämie (Fol. Haemat., 1933).
- XV. *Esposito.* — Morphologia e significato degli hemohistioblasti nella leucemia (Haemat. Napoli, 1923).
- XVI. *Ewald, Frehese, Henning.* — Akute monozyten und Stammzellen Leukämia (Deuts. Arch. für Klin. med. Leipzig, 1921-1922).
- XVII. *Ewald.* — Die leukämische Reticulo-endotheliose (Deuts. Arch. für Klin. med. Leipzig, 1923).
- XVIII. *Ferrata.* — Formation et propriétés des hémohistioblastes (Compte rendu Soc. de Biol., février 1927).
- XIX. *Fleischmann (P.).* — Der zweite Fall von Monozyten leukämie (Fol. haemat. Leipzig, 1915).
- XX. *Fontana (A.).* — Sur les leucémies à monocytes (Minerva médic., novembre 1932).
- XXI. *Gounelle.* — Sur l'histogenèse du monocyte à partir du tissu réticulo-endothélial (Thèse Strasbourg, 1927).
- XXII. *Hittmair (A.).* — Leukämie hemocytoblastique et Reticulo-endotheliose (Fol. haemat., déc. 1928 et Fol. haemat., nov. 1930).
- XXIII. *Invernizzi.* — Considerazioni sopra un caso di leucemia monocitica (Il Morgagni, déc. 1931).
- XXIV. *Kyono.* — Zur Frage des histiozytären Blutzellen (Fol. haemat., 1924).
- XXV. *Labbé (M.) et Laignel-Lavastine.* — Des syndromes hémorragiques associés. Dans maladies du cœur et des vaisseaux, janvier 1911.
- XXVI. *Lambias (J.).* — Leucemia de celulas de Rieder (Sem. med. Buenos-Aires, 1924).
- XXVII. *Lawrence (J.).* — Three cases of monocytic leukämie (Fol. haemat., juin 1931).
- XXVIII. *Merklen (P.) et Wolj.* — Monocyte et Monocytoses (Pres. medic., fév. 1927).

- Leucémies à monocytes aiguës et chroniques (Revue de medic. Paris, 1928).
- Eléments de diagnostic différentiel entre la leucémie chronique à monocytes et les autres leucémies chroniques (Arch. malad. cœur, mars 1928).
- XXIX. *Orr (J. W.)*. — Monocytic Leukämie. Two cases (Lancet, fév. 1933).
- XXX. *Reich (C.)*. — A case of monocytoid myeloblastic leukaemia (New-York Stat. J. Med., octobre 1932).
- XXXI. — *Reitano (D.)*. — Emoistioblasti e loro derivati nella leucemia monocitica (Haemat. Napoli, 1922).
- XXXII. *Reschad et Schilling Torgau*. — Ueber eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Splënozytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbstädigkeit dieser Zellen (Münch. Med. Wochensch., 1913).
- XXXIII. *Rieux (J.)*. — Du grand mononucéaire dans le sang et des variations dans les divers états pathologiques (Fol. haemat., 1910).
- XXXIV. *Roussel (G.)*. — Acute leuhämia and mononucleosis (N.-York State J. Med., 1925).
- XXXV. *Schwartz (E.)*. — Zur Morphologie der akuten Leukosen (Monozyten-leukämie (Fol. haemat., août 1931).
- XXXVI. *Silberbero*. — Virch. Arch. Path. und Anat., 1928.
- XXXVII. *Swirschewskaya (B.)*. — Monozyten-leukämie (Reticulo-endotheliose) (Virch. Arch. Path. und Anat., 1928).
- XXXVIII. *Touraine (A.)*. — Variétés cliniques des leucémies lymphoïdes (J. Méd. franç. Paris, 1922).
- XXXIX. *Weissenbach (R.)*, *Bourdillon (Ch.)*, *Martineau (J.) et David (J.)*. — Dans le Sang, 1933.
- XXXX. *Wyschegorodzewa (W. D.)*. — Zur Frage der Monozytären Leukämie (Fol. Haemat., juillet 1929).

